MANUALE

DI

FARMACOLOGIA CLINICA

(MATERIA MEDICA E TERAPEUTICA)

SECONDA EDIZIONE

Biblioteca Medica Contemporanea
DELLA
ANTICA CASA EDITRICE DOTTOR FRANCESCO VALLARDI

Comm. ARNALDO CANTANI
PROFESSORE E DIRETTORE DI CLINICA MEDICA NELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI

MANUALE
DI
FARMACOLOGIA CLINICA
(MATERIA MEDICA E TERAPEUTICA)
BASATA SPECIALMENTE SUI RECENTI PROGRESSI
DELLA
FISIOLOGIA E DELLA CLINICA

TRATTATO PRATICO
AD USO
dei Medici esercenti, dei Farmacisti e degli Studenti

SECONDA EDIZIONE
RIFATTA ED ACCRESCIUTA.

VOLUME III.

ANTICA CASA EDITRICE
DOTT. FRANCESCO VALLARDI
MILANO, Corso Magenta, 48. NAPOLI, S. Anna de' Lombardi, 36.
TORINO Carlo Alberto, 5. FIRENZE Alfani, 41. ROMA Convertite, 5. BOLOGNA Farini, 10. PADOVA S. Fermo, 1261.
PALERMO - CATANIA.

Ordine III. — Narcotici.

§ 579. — Considerazioni generali.

Per rimedii narcotici s'intendono quelli che agiscono deprimendo sui centri nervosi, ne indeboliscono le funzioni, limitano o sospendono del tutto le loro relazioni che mercè gli organi dei sensi trattengono col mondo esterno ed assopiscono od aboliscono la coscienza di sè. Il carattere della loro azione fisiologica sta precisamente nella depressione delle funzioni dei centri nervosi, la quale per i narcotici si deve considerare sempre come *primaria* ed *originaria* in opposizione alla depressione prodotta dagli eccitanti che ha luogo dopo precesso un eccitamento distinto. È vero che alcuni narcotici hanno pure per effetto un esaltamento nervoso che precede la caratteristica depressione; ma questo eccitamento da loro prodotto, è solo relativo ed indiretto, e quasi lo si potrebbe dire più apparente che reale, perchè limitato solo ad alcuni gruppi di nervi, a singoli centri minori. Per me la grande differenza tra narcotici ed eccitanti sta in ciò, che l'*azione fisiologica* dei primi è sempre ed *originariamente deprimente*, quantunque per l'*effetto* complesso nell'organismo possano riuscire in certe dosi ed in certe circostanze *eccitanti;* invece i veri eccitanti hanno sempre un'*azione fisiologica* primariamente ed originariamente *eccitante*, e la *depressione* che può seguire è solo un *effetto secondario* all'esaltamento unilaterale e limitato di singoli centri, od al precesso esaltamento eccessivo. Così i narcotici e gli eccitanti si possono somigliare e fino ad un certo punto accordare nell'*effetto* finale della loro influenza sull'*organismo animale*, mentre nondimeno differiscono essenzialmente nel *carattere* della loro *azione* fisiologica.

Molti narcotici, cioè, sono esclusivamente deprimenti, e questi li comprendo nella famiglia dei narcotici paralizzanti; ma vi hanno molti altri il cui effetto deprimente è precesso da uno stato di esaltamento, di ebbrezza. Ora, secondo il mio modo di vedere, la loro azione fisiologica è sempre la stessa, vale a dire sempre deprimente, assopente, e se vi ha una specie di esaltamento, questo è dovuto unicamente al fatto che non tutti i centri nervosi od apparecchi nervei vengono contemporaneamente ed ugualmente depressi, paralizzati o subparalizzati, per cui quel centro nervoso od apparecchio nerveo, che è meno interessato, ed a cui la contemporanea azione vigorosa degli altri centri ed apparecchi nervosi doveva servire di moderatrice o regolatrice, diventa apparentemente preponderante nella sua funzione, inquantochè la sua reazione agli stimoli esterni od interni esce pure dai limiti dello stato normale, perchè sono alterate le condizioni fisiologiche del suo normale procedere, mancando

la cooperazione regolatrice degli altri elementi nervosi necessarii al mantenimento dell'unità individuale nel complesso degli effetti sommati. Invece un rimedio eccitante, se produce alla fine la paralisi in certi territorii del sistema nervoso, ha questo effetto deprimente non per la natura della sua azione, ma solo indirettamente, inquantochè l'eccitamento di un centro nervoso perturba la funzione regolare di altri centri nervosi od apparecchi nervei, inquantochè la sostanza eccitante per le alterazioni a cui soggiace nell'organismo, si converte più tardi in un'altra, forse veramente narcotica, od inquantochè l'esaltamento eccessivo esaurisce finalmente l'eccitabilità stessa del centro eccitato.

Varrà qualche esempio speciale a dilucidare meglio questi concetti. Se un individuo che prese dell'oppio, comincia a percepire meno intensamente gli stimoli esterni, questa diminuzione ne' suoi rapporti col mondo che lo circonda, diventa causa d'una maggiore concentrazione delle sue idee; meno distratto, concede più libero volo alla fantasia, e mentre indebolisce la volontà e si paralizzano realmente le gambe, egli vive vita beata in sogni lusinghieri, ed offre così il quadro di un'ebbrezza che non è prodotta da eccitamento reale, ma consecutiva alla paralisi crescente dei sensi e del centro della loro percezione. All'incontro se un uomo robusto cammina vacillando in seguito ad una vertigine prodotta dall'uso eccessivo di alcool, egli certamente non vacilla perchè fosse cominciata la paralisi del centro della volontà o dell'apparecchio motore: egli non regge in piedi semplicemente perchè la vertigine come pura allucinazione ha reso impossibile la coordinazione dei movimenti ad un dato scopo. A questo credo si riduca la somiglianza negli effetti finali dei narcotici e degli eccitanti, che reputo costanti ed essenzialmente differenti nel modo della loro azione fisiologica, per cui non vorrei accettare le idee di molti autori che si contentano di dire che gli eccitanti possono finalmente narcotizzare, e che i narcotici possono dapprima eccitare.

I rimedii narcotici devono la loro azione caratteristica a speciali principii chimici da essi contenuti, che in gran parte si conoscono, ma in parte si suppongono, anzichè siansi positivamente constatati. Il perchè i narcotici agiscano con inuguale intensità sui singoli centri nervosi, non è del tutto chiaro, ma si spiega per una maggiore affinità chimica ad alcuni centri nervosi, dai quali verrebbero più facilmente attirati e trattenuti i loro principii attivi. I principii narcotici conosciuti sono per una delle famiglie le varie combinazioni del ciano, specialmente l'acido cianidrico, e per le altre famiglie sono varii alcaloidi, come la morfina, la codeina, la coniina, la veratrina, la delfinina, l'aconitina, la digitalina, la solanina, l'atropina (daturina), la giusquiamina, e così via dicendo.

I narcotici agiscono senza dubbio mercè il loro assorbimento e la loro presenza nel sangue, dal quale vengono portati ne' singoli organi, per influire specialmente sui centri nervosi. Questo almeno fu obbjettivamente dimostrato per tutte le combinazioni solubili del ciano, non che per la morfina, coniina, nicotina ed alcuni altri alcaloidi. Non è ammissibile che un narcotico possa uccidere come si credeva, per azione simpatica, a motivo della sola influenza sulla località dell'applicazione, per

esempio, mercè una propagazione dell'effetto paralitico dalle fibre terminali dei nervi periferici dell'organo d'applicazione ai centri nervosi. Appunto l'acido cianidrico, la nicotina, la coniina, ecc., che uccidono entro pochi minuti secondi, per cui si credeva avvenisse la morte prima che si potesse effettuare il riassorbimento, sono veleni che vengono assorbiti e si diffondono per tutto il corpo colla rapidità del fulmine. All'incontro non è da dubitarsi che un narcotico possa paralizzare i nervi della località dell'applicazione, senza perciò paralizzare anche i centri nervosi, o che possa narcotizzare prima i nervi periferici più vicini, e solo più tardi estendere la sua azione sui centri nervosi: lo dimostra l'effetto dell'applicazione endermatica di certi narcotici, come specialmente della morfina, tanto differente da quello dell'injezione ipodermica. In tal caso, cioè, il narcotico viene assorbito dai capillari della località e portato dal sangue a contatto dei nervi vicini, per cui assopisce questi, prima di arrivare nei centri nervosi, anzi prima di arrivare nel cuore. E se la dose del narcotico fu piccola, è benissimo possibile che agisca solo sui vicini nervi della periferia, sia perchè arrivato nella grande corrente sanguigna, la dose si disperde e si distribuisce sopra una quantità maggiore di sangue, così che i centri nervosi nell'unità del tempo non ne ricevono che una dose troppo tenue e perciò inefficace — ossia perchè, come vale riguardo ad alcuni narcotici, essi mostrano più affinità a singoli nervi od a singoli piccoli centri periferici, che ai grandi centri del cervello e midollo spinale.

Le alterazioni materiali che il narcotico produce nella sostanza nervea stessa, non sono conosciute affatto; probabilmente viene alterata di repente la sua nutrizione ed il suo ricambio materiale, perchè altrimenti non si concepirebbe come potrebbe estinguere l'eccitabilità dei rispettivi apparecchi nervosi.

In ogni caso l'azione de' narcotici sui nervi o centri nervosi è puramente chimica, senza alcuna alterazione anatomica de' medesimi. Non solo che una tale azione non si scopre mai negli avvelenati, se si prescinde da un po' di anemia o di iperemia: ma il fatto che ogni avvelenamento siffatto è *transitorio*, e che in certi avvelenamenti basta mantenere la vita mediante la respirazione artificiale col mantice insufflando aria nella trachea aperta, per vedere cessare ogni sintomo d'avvelenamento dopo l'eliminazione del veleno per mezzo delle orine: il fatto insomma che basta guadagnar tempo perchè il veleno possa frattanto abbandonare l'organismo e perchè quindi finisca la sua influenza sui nervi e centri nervosi, dimostra chiaramente, che negli avvelenamenti di narcotici non si può trattare che di una *fugace instabile combinazione chimica* del veleno colla sostanza nervosa, e non di un'alterazione anatomica e neppur chimica stabile, fissa della medesima.

I diversi narcotici differiscono così essenzialmente nel loro modo di azione, che si potrebbero suddividere in moltissimi sottogruppi. Quanto alla causa organica della morte da loro prodotta, abbiamo a menzionare che la pluralità dei medesimi uccide paralizzando primariamente il centro respiratorio del midollo oblungato e la porzione toracica del midollo spi-

nale, e sospendendo quindi la funzione dei muscoli respiratorii, ed arrestando solo secondariamente il cuore (oppio, nicotina, coniina, ecc.); altri aboliscono primariamente i movimenti del miocardio, quindi uccidono paralizzando primariamente il cuore, mentre è solo secondaria la sospensione dei movimenti respiratorii (digitalina, aconitina, colchicina); di altri non si sa dire quale funzione indispensabile alla vita venga più presto arrestata, perchè sembra che arrestate vengano tutte ugualmente presto (grandi dosi di acido cianidrico).

Riguardo ai rapporti che passano fra i narcotici e certi distretti del sistema nervoso, e che possono essere importanti per il medico pratico, suddividiamo i rimedii narcotici in parecchie famiglie. La prima comprende i *narcotici inebbrianti,* ossia quelli che agiscono specialmente sul cervello, e dapprima ne esaltano apparentemente le funzioni, producendo così uno stato particolare di ebbrezza, per il quale costituiscono il passaggio dagli eccitanti ai narcotici assoluti, od almeno prevalentemente deprimenti; in piccola dose i narcotici di questa famiglia possono non avere altro effetto, mentre nelle dosi più grandi assopiscono sopratutto la coscienza di sè, diminuiscono la sensazione e provocano sonno più o meno profondo. — La seconda famiglia è quella dei *narcotici midriatici,* che agiscono pure in prima linea sul cervello, esaltandolo dapprima ed assopendolo poi gravemente, e che stanno in relazione di affinità particolare coi pneumogastrici e coi nervi ciliari, animanti lo sfintere dell'iride, per cui, paralizzando questo muscolo, producono midriasi, ossia dilatazione della pupilla. — Alla terza famiglia appartengono i *narcotici paralizzanti,* che deprimono ugualmente o paralizzano completamente l'attività di tutto il sistema nervoso, sospendendo nelle piccole dosi la respirazione prima dell'attività cardiaca, col che producono presto asfissia, ed abolendo nelle grandi contemporaneamente i movimenti respiratorii e le contrazioni del cuore, assieme a repentina sospensione della coscienza di sè. — Alla quarta famiglia spettano i *narcotici acri pneumoplegici*, che irritano alquanto la località dell'applicazione per il loro contatto, ed agiscono prevalentemente sul midollo spinale, producendo dapprima facilmente de' movimenti convulsivi, e deprimendo o paralizzando poscia le funzioni de' nervi sensitivi e motorii, originanti dal midollo, ed uccidendo sopratutto per l'abolizione primaria dei movimenti respiratorii; questa famiglia, come la prima dei narcotici *acri* che irritano la località d'applicazione fino all'infiammazione, cominciano a costituire il passaggio dai rimedii della vita animale in genere e dai narcotici in ispecie ai rimedii della vita vegetativa .— La quinta famiglia è rappresentata dai *narcotici acri cardioplegici,* che irritano pure il luogo dell'applicazione ed agiscono similmente ai precedenti sul midollo spinale, ma paralizzano i movimenti cardiaci prima di quelli respiratorii. — La sesta famiglia abbraccia i *narcotici acri cardiocinetici,* che oltre di irritare la località dell'applicazione e di influire come i precedenti sul midollo spinale, uccidono parimenti per paralisi primaria del muscolo cardiaco, ma si distinguono per ciò, che in una dose determinata, e prima di paralizzarlo, producono, rallentando i movimenti del cuore, l'effetto secondario

di rinforzarne la contrazione. — La settima famiglia finalmente contiene i *narcotici miotici*, il cui più importante effetto per la terapia è quello di restringere la pupilla, effetto che bensì hanno anche altri narcotici, ma non in un modo così caratteristico.

Famiglia I. — Narcotici inebbrianti.

1. *Oppio. Laudano puro. Meconio.*

Opium. Opium smyrnaeum. Laudanum purum. Meconium.

§ 580. — **Azione fisiologica dell'oppio.**

Per studiare l'azione fisiologica dell'oppio, bisogna considerare separatamente l'oppio in sostanza ed i singoli componenti del medesimo. L'azione dell'oppio in sostanza è composta degli effetti di tutti i suoi singoli componenti, che differiscono notevolmente fra di loro per la loro influenza sull'organismo, e che spiegano in parte perfino influenze opposte, come a suo tempo diremo, ma fra cui prevale sempre l'azione della morfina, che anche quantitativamente prevale nell'oppio.

È ancora di grande importanza il tenersi presente che i singoli componenti dell'oppio non spiegano nè soli nè uniti a parecchi quell'azione complessa che distingue l'oppio. Le differenze d'azione fra l'oppio ed i suoi alcaloidi sono *qualitative* e *quantitative*, riguardano, cioè, il carattere e l'intensità dell'azione. L'azione d'un alcaloide solo è molto più debole di quanto si dovrebbe aspettare in confronto coll'oppio, tenendo conto della quantità percentuaria, in cui si rinviene nell'oppio. Così, per esempio, l'oppio contiene 10-15 $^0/_0$ di morfina, per cui questa, se tutta l'azione ipnotica dipendesse da essa, dovrebbe agire con una forza dieci, quindici volte maggiore che non l'oppio, mentre non agisce che quattro, cinque volte più del medesimo.

L'oppio contiene come sostanze alcaloidi: la *morfina*, la *codeina*, la *tebaina* (o paramorfina), la *formina* (o pseudomorfina), la *metamorfina* di Wittstein, la *opianina* di Hinterberger, la *criptopina* di Smith, la *papaverina*, la *readina*, la *lantopina*, la *laudanina*, la *laudanosina*, la *protopina*, la *codamina*, la *meconidina*, la *narcotina* (od opiano), la *narceina*, la *idrocotarnina* e la *porfirosina*; come sostanza indifferente: la *meconina*; e finalmente come sostanza acida: l'*acido meconico*.

In questo paragrafo parleremo dell'oppio intiero, ne' paragrafi seguenti tratteremo la morfina e gli altri componenti dell'oppio.

L'*oppio in sostanza*, preso internamente, produce nella *bocca* sopratutto un sapore amaro e di solito anche un aumento della secrezione salivare, quale si osserva dopo ogni rimedio amaro; l'uso prolungato dell'oppio però rende la bocca e le fauci asciutte. Nello *stomaco* l'oppio spiega una leggera azione *antifermentativa*, ma non più di altre sostanze amare; assopisce distintamente i nervi sensitivi e motorii, e

perciò attutisce la fame e rallenta i movimenti gastrici, diminuisce inoltre la secrezione del succo e muco gastrico e ritarda quindi o sospende la digestione gastrica. Per tutte queste ragioni l'individuo che prende oppio, sente minore il bisogno di introdurre cibo, e secondo KERR esso prestò buon servizio durante la fame dominante nel 1770 nelle Indie, come secondo PEREIRA ne fanno uso pure i corrieri della Tartaria nei loro lunghi viaggi per lande deserte. Nell'*intestino* l'oppio diminuisce pure la secrezione del succo enterico e del muco, e con ciò rallenta la digestione nel tenue, ma può servire contro catarri del medesimo; assopisce la sensibilità intestinale e perciò abolisce i movimenti riflessi e paralizza il moto peristaltico, producendo dilatazione degl'intestini, meteorismo del ventre, soffermamento del contenuto intestinale, e quindi stitichezza. Viene diminuito pure l'assorbimento del chilo per la rallentata ascesa nei vasi chiliferi, in seguito alla diminuzione del moto peristaltico, ma non a causa d'una diminuzione dell'endosmosi stessa, come COGSWELL dimostrò contro DUTROCHET. Riguardo al *fegato* è a notarsi, che la paralisi si propaga ai condotti efferenti della bile, dal che risulta la diminuzione dell'eliminazione biliare e la scarsezza di bile nelle feci, avvertita da SPRÖGEL. Sulla propagazione della dilatazione paralitica del duodeno al coledoco si fondava pure la speranza, che ne potesse essere favorita la discesa di calcoli fellei, cosa che sarà anche possibile, ma solamente in quei casi, in cui i calcoli per contrazione spastica siano trattenuti nel condotto coledoco: in tutti gli altri certamente l'oppio non può che prolungare il soffermamento d'un calcolo nel condotto biliare e quindi prolungare anche la colica biliare, come io vidi in molti casi, rapidamente migliorati dopo sostituito all'oppio la belladonna, e dopo provocato il moto peristaltico dell'intestino cogli eccoprotici. La *stitichezza* che l'oppio produce così evidentemente, è dovuta anch'essa parte alla diminuzione della secrezione biliare e mucosa dell'intestino, e parte alla sospensione del moto peristaltico ed all'assopimento della sensibilità intestinale, il quale ultimo fatto impedisce l'azione riflessa della peristaltica intestinale. CLARUS ritiene per probabile, che l'oppio influisca sfavorevolmente anche sulla trasformazione del chilo già assorbito.

L'oppio viene certamente assorbito nell'intestino e compare nel *sangue*. Nulla di certo si sa intorno alla sua influenza sulla coagulazione del sangue, la quale, secondo PRATER, verrebbe ritardata, secondo HAMBURGER accelerata. Il sangue diventa oscuro al manifestarsi dei sintomi di asfissia, ma i globuli sanguigni sembrano conservare la facoltà di arrossarsi per ossigeno, ed il materiale plastico nutritizio pare venga ritenuto nel sangue, perchè nell'orina scarseggiano gli elementi solidi (BÖCKER). La *circolazione* è in principio accelerata (CRUMPE, SCHROFF), più tardi però rallentata, ed il polso da frequente e forte diventa finalmente piccolo, irregolare e tardo, per cui sembra che l'oppio paralizzi dapprima soltanto il midollo oblungato ed i nervi regolatori dell'azione cardiaca, ma più tardi, ed in gran dose, deprima anche il sistema muscolo-motorio del cuore. Certo è che la diminuzione della frequenza de' polsi è accompagnata da dilatazione vascolare, e che la si può osservare più o

meno tardi o più o meno presto, secondo che l'individuo era primieramente eccitato od assopito, o secondo che è robusto od idremico. — La *temperatura* è dopo le piccole dosi, ed in principio anche dopo le grandi, aumentata, poi abbassata, e lo stesso vale della *diaforesi*. Grandi dosi d'oppio che abbassano straordinariamente presto la frequenza dei polsi, possono produrre anche quasi subito l'abbassamento della temperatura ed asciuttezza della cute, che al più si copre di sudore freddo paralitico: è la conseguenza del *collasso* che producono le dosi tossiche. — La *respirazione* viene in principio accelerata e si rende dopo dosi maggiori profonda e stertorosa; più tardi diminuisce assai in frequenza e diventa superficiale, e la sua completa paralisi suole precedere ancora alla paralisi cardiaca. Vengono paralizzati non solo i muscoli respiratorii, per influenza dell'oppio sul centro respiratorio del midollo oblungato, ma secondo Henle viene impedito anche il movimento peristaltico dei bronchi, e l'accumulo di muco produrrebbe i rantoli grossi che si sentono presto negli avvelenati da oppio. Su ciò influisce anche l'accumulo di acido carbonico. — La *diuresi* viene, secondo Böcker, aumentata nei sani (quando non sudano), ma la quantità delle sostanze solide diminuisce notevolmente nelle orine; dosi maggiori però diminuiscono più tardi sempre la quantità della secrezione renale (diminuendo la *sete* soltanto?) e la rendono sempre più acquosa, minorando in ispecie la quantità dell'urea, degli urati e dei fosfati terrosi (per diminuzione della digestione ed assimilazione, e del riassorbimento del chilo). Anche la *vescica* viene paralizzata e perciò ritardata la escrezione delle orine, come vide Sprögel; io stesso osservai più volte ritenzione dell'orina da grande dilatazione della vescica dopo oppio somministrato in dosi terapeutiche; altri videro incontinenza da paralisi dello sfintere uretrale. La paralisi e dilatazione degli ureteri può favorire la discesa di calcoli renali nella vescica, se questi sono molto piccoli e possono per così dire scendere per caduta. — Lo *stimolo carnale* viene in principio eccitato, talvolta fino al priapismo ed alla ninfomania, ma dopo l'uso prolungato dell'oppio si osserva regolarmente impotenza e sterilità, come Wood vide ne' fumatori di oppio. L'oppio fu considerato pure come *emmenagogo* (?), e si dice che arresti emorragie uterine da atonia della mucosa, rinforzando da principio le contrazioni vascolari: più tardi le favorisce certamente paralizzando i vasi. Secondo alcuni rinforzerebbe anche le doglie di parto. — Diminuisce in dosi maggiori la secrezione del *latte*, che in piccole dosi sembra aumentare. — La *nutrizione generale* soffre sotto l'uso protratto dell'oppio in maniera distinta. Il ricambio materiale è rallentato e l'organismo non viene neppure sufficientemente alimentato, perchè è indebolita la digestione, imbarazzata l'ascesa del chilo, assopito tutto il sistema nervoso. La *diminuzione della temperatura* ed il consecutivo *dimagramento* sono i misuratori del *rallentato e parzialmente impedito ricambio materiale*, che ci spiega la denutrizione generale e la *grave cachessia*, che tiene dietro all'uso abituale dell'oppio, alla così detta *opiofagia*.

È indubitato che dal sangue l'oppio agisce su tutto il *sistema nervoso*, e specialmente sui *grandi centri nervosi* dell'asse cerebro-spinale.

L'oppio agisce molto diversamente sui nervi dei diversi individui ed anche secondo le diverse circostanze, secondo che, per esempio, l'individuo sperimentatore si trova in piedi e circondato da persone o cose che tengono viva la sua attenzione, o secondo che si sottopone allo sperimento giacendo ed in mezzo al silenzio d'una stanza solitaria. Aggiungasi la grande differenza di azione che deve risultare dalla diversità della dose o dalle condizioni morbose d'un ammalato (così, per esempio, l'oppio che fa stitichezza dove vi ha diarrea, promuove l'evacuazione alvina nella stitichezza della colica saturnina), e si comprenderà agevolmente che si poteva essere in dubbio sul carattere dell'azione dell'oppio, e che se Sydenham disse « *Opium sedat* », Brown poteva esclamare: « *Opium mehercle non sedat, opium excitat* ». L'oppio però deprime sempre, e lo stato d'esaltamento che segue dopo il suo uso è indiretto, relativo. Considereremo ora l'azione fisiologica dell'oppio sul sistema nervoso secondo le diverse dosi in cui si suole somministrare.

Preso in *piccola dose* (1-2 centigrm. per volta, due-tre volte al giorno) e stando in piedi o camminando, non suole produrre che stitichezza, mentre in individui più sensibili, ed in ispecie di debole volontà produce sonnolenza e rilasciamento generale; preso avanti di dormire, rende il sonno più profondo e di più lunga durata, e questo sonno artificiale non ristora come il sonno naturale, ma lascia allo svegliarsi facilmente cefalea, od almeno senso di vuotezza o di peso alla testa. — Continuando *più a lungo* queste piccole dosi o prendendo delle *dosi un po' più grandi* (2-5 centigrm. per volta), si ha, assieme ad un senso di calore, presto anche il senso di grande stanchezza e grave sonnolenza. Non di rado precede però uno stato piacevole di riposo, di tranquillità d'animo, con indebolimento della volontà e con diminuita ed indistinta percezione del dolore, e quindi anche della reazione motoria alle influenze dolorifiche interne od esterne, ma senza assopimento delle percezioni sensuali, e senza sospensione della coscienza di sè e del proprio giudizio. La percezione degli stimoli sensuali rimane anzi intatta, e sovente sembra perfino accresciuta; ma dietro parecchie osservazioni fatte su di me medesimo, posso affermare che questo incremento dell'acutezza dei sensi non è assoluto, ma solo relativo, vale a dire che è solo un effetto indiretto dell'azione deprimente dell'oppio su altri centri nervosi e che, direi, esiste più apparentemente che realmente, in proporzione della diminuita percezione degli stimoli dolorifici e di tutte le influenze spiacevoli, onde il centro della coscienza, non distratto da queste ultime, rivolge tutta la sua attenzione agli stimoli esterni puramente sensuali che sono sempre aggradevoli: dal che risulta apparentemente un aumento della loro percezione, il quale di nuovo rende più vivace la immaginazione. Difatti l'uso dell'oppio sfrena la fantasia e produce una preponderanza della vita interna alla vita esterna, una specie di vero sogno in veglia, come reazione psichica alla non perturbata ed anzi relativamente accresciuta percezione sensuale, che in individui sensibili si può spingere fino alla distinta allucinazione. Questo stato di *esaltamento relativo* del centro psichico cede più o meno presto ad uno stato di *depressione assoluta*, che principia

col sonno lungo e profondo, del quale l'individuo si sveglia finalmente con cefalea, obesità, malessere generale e notevole stanchezza di tutto il corpo. È durante lo stato dell'esaltamento indiretto, che si osserva il polso un po' più frequente, la respirazione normale o leggermente accelerata, la temperatura alquanto elevata e la secrezione cutanea, od in mancanza di questa, la renale accresciuta; col principiare della depressione assoluta, vi ha diminuzione per tutti questi fenomeni. — Dopo *dosi ancora più grandi*, e che *eccedono le solite dosi terapeutiche* (dopo dose di 10-20 centigrm.), gli stadii di esaltamento apparente e di depressione generale sono più spiccanti, ed in tal caso si parla ormai di *avvelenamento da oppio*, del quale parleremo nel § seguente.

Certo è che l'oppio agisce sui centri nervei, come dimostrarono già Monro, Magendie, Segalas, Foderé ed altri contro Boerhaave, in grazia del suo assorbimento nel sangue; ma il *modo* in cui esso determina la funzione anormale della sostanza nervea, non è abbastanza chiaro. Io credo che esso agisca direttamente come sedativo, narcotico, deprimente, interessando però alcuni centri nervei più che altri, e senza dubbio perturba fugacemente la loro nutrizione, il ricambio materiale, per una semplice e transitoria, fugace combinazione chimica colla sostanza nervea. Secondo Flourens sarebbero specialmente colpiti i grandi emisferi.

Eliminati vengono quasi tutti gli alcaloidi dell'oppio dal corpo in gran parte per le *orine*, alle quali l'oppio perciò comunica il suo odore ed in parte anche per il sudore, per la bile e per l'esalazione polmonare. Dragendorff e Kauzmann, come pure Hilger, trovarono la morfina, codeina e narceina regolarmente nelle orine, la morfina e narceina anche nella bile. Dopo injezioni sottocutanee la morfina non si constata nell'intestino. La tebaina e la papaverina sembrano decomporsi parzialmente nel sangue (Dragendorff e Schmemann). Gli alcaloidi dell'oppio ricompajono anche in altre secrezioni, in ispecie nel *latte* che rendono narcotico e pericoloso per il poppante; dato però in piccola dose alla nutrice, l'oppio può servire di medicamento al bambino e diventare ad esso necessario per frenare diarree inarrestabili cogli antacidi (specialmente anche colla calce), perchè non dipendenti da semplice fermentazione degli ingesti (1).

Anche applicato su altre *mucose*, come per clisteri su quella del *retto* (Strambio, Restelli), l'oppio viene assorbito, ed in ugual quantità come preso per la bocca. Anche la *pelle* lo assorbe abbastanza presto, se privata dell'epidermide, e lo assorbe pure coll'epidermide intatta, quantunque meno, e per mezzo del sangue dei capillari esso agisce prevalentemente narcotizzando sui nervi della vicinanza. Itard e Lusitanus videro avvelenamento per vino oppiato stillato nel meato auditorio esterno. *Injettato sotto la cute* agisce pure, ma meno sulla periferia, sui nervi vicini, però diffondendosi rapidamente in tutto il circolo, produce centripetalmente progredendo presto anche intensi fenomeni generali dipendenti dai centri nervosi.

(1) Oggi la enteroclisi tannica, che si esegue molto bene e con successo quasi sicuro nelle diarree infrenabili dei poppanti, rende inutile la sempre pericolosa somministrazione dell'oppio alla nutrice.

È interessante l'*antagonismo parziale fra l'azione dell'oppio e quella delle solanacee* e di alcuni altri narcotici, il quale fu avvertito già nel 1570 da Prosper Alpinus e da Lebel, poi da Horstius e Faber nel 1677, e da Boucher nel 1766, ricordato da Giacomini e Leppi (1810), e poi studiato nuovamente da Carrignan-Graves, Angelo Poma (1843), Lindsay, Anderson, Bell, Cazin, Béhier e diversi altri. Gli oppiati distruggono, ma solo parzialmente, gli effetti tossici delle solanacee, e queste, specialmente la belladonna e l'atropina, combattono pure parzialmente quelli degli oppiati. Non è improbabile che in molti avvelenamenti del medio evo, in cui l'antidoto venne a tanto onore, quei veleni segreti e quelli antitodi arcani, fossero stati preparati oppiacei e solanacei. Gli sperimenti di Camus che adoprò troppa atropina e troppo poco oppio, non bastarono ad infirmare certi insegnamenti dell'esperienza pratica, e neppure i risultati di Bois ed Onsum, contrarii a questo preteso antagonismo, lo confutarono completamente; al contrario le importanti ricerche di S. Weir Mitchell, Keen e Morehouse, fatte sull'uomo stesso, rettificarono la credenza nell'antagonismo assoluto, dimostrando però la esistenza d'un antagonismo parziale fra la morfina e l'atropina, il quale si riferisce in ispecie alla frequenza di polso (almeno in principio, in quanto che la morfina la diminuisce e l'atropina subito o quasi subito l'accresce), alla pupilla (la cui midriasi da atropina viene abolita dalla morfina), alla peristaltica intestinale (che dall'oppio e dalla morfina viene paralizzata e dalla belladonna promossa, per cui il primo produce stitichezza e la seconda apre piuttosto il ventre), ed alle funzioni cerebrali (riguardo alle quali la morfina e l'atropina si indeboliscono reciprocamente); all'invece non solo non v'ha antagonismo, ma vi ha perfino analogia d'azione fra la morfina e l'atropina riguardo alla funzione digestiva del tratto gastroenterico ed all'urocisti, e la diminuzione del dolore e della secrezione di muco è ad entrambe completamente comune. Gli effetti di una gran dose d'oppio non vengono però tolti da una gran dose di belladonna: chi riceve l'uno e l'altra in dosi troppo grandi, contemporaneamente o successivamente, non fa che raggiungere più presto il camposanto.

§ 581. — **Azione fisiologica della morfina.**

L'alcaloide più importante dall'oppio contenuto, al quale l'oppio deve la massima parte della sua azione, così che l'azione di entrambi sia quasi la stessa, è senza dubbio la morfina.

La *morfina* (*Morphium*) è un potente *ipnotico*, e come tale produce nella *piccola dose* di 1-$1^1/_2$ centig. sovente dopo breve eccitamento psichico, un sonno grave, lungo e profondo, al ridestarsi dal quale si suole avere cefalea ed obesità del capo, benchè meno forte che dopo l'oppio. Essa diminuisce sopratutto, però non abolisce completamente, la *sensibilità cosciente* ed *incosciente* ossia organica (Bernard) centrale e periferica, ma senza procurare quel senso di ebbrezza piacevole che precede la narcosi da oppio; indebolisce invece per questa ragione i movimenti riflessi, paralizza quindi anche i muscoli involontarii e diminuisce

perfino le secrezioni glandulari, specialmente quelle delle orine e del sudore. È importante che dopo l'uso della morfina la sensibilità s'estingue molto prima della facoltà del movimento nei muscoli volontarii. La morfina *diminuisce* la *temperatura* e la frequenza del *polso* e delle *respirazioni* di solito da bel principio, senza che preceda quell'aumento che si osserva dopo l'oppio (BALLY, SCHROFF, ONSUM). Questi fatti sono negati da TROUSSEAU, la cui esposizione si riferisce però in generale più all'oppio che alla morfina, per cui nasce il dubbio che non abbia sperimentato con morfina scevra di altri alcaloidi dell'oppio. FUBINI trovò che la morfina diminuisce l'eliminazione dell'acido carbonico per i polmoni. — In singoli individui anche le piccole dosi di morfina producono eccezionalmente *prurito cutaneo* ed urticaria (STEINDÖMER). — La morfina *dilata subito la pupilla* senza prima restringerla, ciò che pure è negato da TROUSSEAU; il restringimento di questa, che sovente si osserva dopo le dosi maggiori di morfina, *è dovuto al sonno*, e non al veleno, ed egli è un fatto fisiologico che nel sonno le pupille si trovano contratte (1). — In queste piccole dosi di 1 centigrammo per volta, la morfina è *meno stitica* dell'oppio e non spiega quasi nessuna influenza sulla quantità delle *orine;* deprime però il sistema nervoso, e specialmente i nervi sensitivi, più presto dell'oppio eccetto qualche raro individuo assai sensibile. In individui flemmatici le piccole dosi non sogliono punto influenzare il cervello. — Data all'incontro in *dosi più grandi*, a 2-3 centig., produce al solito sonnolenza, sopimento e sonno per lo più irrequieti, senza pregresso eccitamento psichico. In dosi ancora più grandi, ma non ancora tossiche, la morfina offende il *tratto gastro-enterico* ed i *reni* più dell'oppio. Conseguenze ordinarie sono la inappetenza, la nausea ed il vomito. Quest'ultimo si riscontra specialmente in individui nervosi, sensibili, meno in quelli linfatici ed in quelli robusti di florida costituzione (TROUSSEAU), e perciò è più frequente nelle donne e nei fanciulli che negli uomini. Non tanto dopo l'uso interno, quanto dopo l'applicazione endermica della morfina si osserva asciuttezza della bocca e delle fauci con sete viva e talvolta con difficile deglutizione: ma questi fenomeni sogliono essere transitorii. Di solito le grandi dosi producono forte costipazione del ventre, seguita però spesso da diarrea. SCHROFF vide nell'uomo dopo 7 centigrm. nausea, rutti, vomito, con senso di formicolio, peso e stringimento nello stomaco ed ostinatissima stitichezza, e C. BERNARD constatò sui piccioni, che la morfina sospende la *secrezione dei succhi digerenti* ed il *movimento peristaltico*, nel quale modo arresta la *digestione* stessa, perfino dopo le injezioni sottocutanee. Anche RABUTEAU, che dice la morfina un anesosmotico, sostiene che diminuisca la secrezione intestinale. La morfina diminuisce perciò anche *l'assorbimento nell'intestino*, come lo ritarda in tutto l'organismo; il curaro, dato assieme alla morfina, avvelena ed uccide molto più tardi che dato solo (BERNARD). Causa primaria di questi fenomeni pare sia l'abolizione della sensibilità delle terminazioni

(1) Io mi sono più volte servito del restringimento della pupilla nel sonno e della sua dilatazione nel risvegliarsi, per distinguere in bambini ammalati e sonnolenti il sonno fisiologico protratto dal sopore morboso della meningite, dell'idrocefalo acuto, ecc.

nervose nell' intestino, colla quale devono essere necessariamente aboliti anche i movimenti riflessi nella tonaca muscolare, e quindi la peristaltica: ciò che dimostrano anche le sperienze di NASSE. — La morfina diminuisce nelle dosi grandi anche la *secrezione renale*, e rende difficile talvolta o sospende la *secrezione delle orine* raccolte in vescica; produce spesso contemporaneamente un tenesmo continuo al mitto, senza che l'infermo possa soddisfare al bisogno sentito per molte ore successive. *Io stesso* dovetti in un caso simile ricorrere alla siringazione della paralizzata e dilatata vescica. TROUSSEAU spiegò la difficile emissione delle orine, ammettendo una diminuzione della secrezione del muco vescicale, e quindi asciuttezza del collo della vescica (?); io credo che la ritenzione delle orine in vescica dipenda dalla diminuita sensibilità della vescica, per cui il detrusore non viene avvertito per tempo, in modo riflesso, a contrarsi — mentre la diminuita secrezione renale dipende, secondo me, specialmente da stasi renale consecutiva al rallentamento della circolazione, per il quale una minore quantità di sangue attraversa nell'unità di tempo i glomeruli Malpighiani. TROUSSEAU talvolta vide dopo l'uso interno (mai dopo quello esterno) dei sali di morfina aumentare le orine, e sostiene che le modificazioni della secrezione ed escrezione orinaria siano più frequenti negli uomini che nelle donne. — È pure notevole la *paralisi dei nervi vasomotorii* colla consecutiva *dilatazione dei capillari* e *coll'arrossamento della pelle* che si osserva in più o meno grande estensione, talvolta in forma di chiazze sparse; BERNARD la vorrebbe pure spiegare per l'abolizione della sensibilità organica, incosciente Specialmente dopo l'applicazione endermatica della morfina si sviluppa spesso anche eczema, prurigine od orticaria e talvolta miliare, e la pelle diventa sede di prurito anche senza queste eruzioni esantematiche (BALLY, ROUGIER, SCHROFF). Secondo TROUSSEAU, la morfina produce costantemente *sudore* profuso (paralitico? , sopratutto nelle donne; altre volte il sudore manca. Anche la *debolezza delle contrazioni cardiache* dipenderebbe dalla diminuita sensibilità del cuore; certo è che l'affievolimento del cuore dà luogo a stasi (iperemia passiva) in molti organi, e sopratutto ne risulta anche la già mentovata diminuzione delle orine. I *movimenti respiratorii* vengono dalla morfina prima eccitati, poi depressi e paralizzati, per azione sul centro respiratorio nel midollo oblungato: TRAUBE vide in certi ammalati prodursi dopo le injezioni sottocutanee di morfina il fenomeno di Cheyne-Stokes, in altri lo vide chiaramente aumentare.

Quanto al *cervello*, le dosi maggiori di morfina, specialmente se si tratta di individui facilmente impressionabili, producono dapprincipio spesso *allucinazioni*, *estasi*, *delirio* e *convulsioni;* finalmente però vi ha sempre *grave sonno*, nel quale gli animali non percepiscono che assai debolmente le impressioni dolorifiche. *La paralisi del moto è centrale* (ONSUM), perchè la galvanizzazione del midollo spinale dopo morte non produce contrazione de' muscoli e perchè le parti più periferiche d'un muscolo restano più eccitate di quelle più vicine al centro; ma ciò non toglie che la morfina diminuisca anche l'eccitabilità de' nervi motorii senza però annien-

tarla completamente (GSCHEIDLEN). Vera paralisi periferica all'incontro dei muscoli volontarii, indipendente dal perturbamento della coscienza, non ha luogo; ONSUM dimostrò ancora che dopo morte i muscoli rispondono alla elettricità, anche se i reofori toccano solo il tronco del nervo, per cui muscoli e nervi periferici non vengono paralizzati dalla morfina. Nelle rane la morfina aumenta nelle dosi minori la sensibilità dei nervi sensitivi, non che l'attività riflessa del midollo spinale, ma deprime regolarmente l'attività del centro respiratorio nel midollo oblungato, fino a completa apnea, azione che è anche maggiore dopo la recisione dei pneumogastrici (GSCHEIDLEN). Sui pneumogastrici come sull'apparecchio muscolo motorio del cuore, la morfina agisce dapprima eccitando, poi paralizzando. Diminuisce pure ed abolisce perfino l'attività delle cellule ganglionari del simpatico, specialmente del ganglio sottomascellare, i cui riflessi vengono aboliti (C. BERNARD). SCHROFF nota che la morfina non produce mai completo sopore, ma solo sonno profondo ed inquieto. Verso la fine di questo gli animali cominciano però a percepire distintamente i rumori, e ne vengono svegliati; restano poi per molte ore paralizzati nella metà posteriore del corpo e presentano varie perturbazioni della coscienza di sè; sono timidi, si spaventano spesso, hanno incerti gli sguardi, non conoscono il padrone e si nascondono. — L'acetato di morfina agisce più debolmente della morfina pura (SCHROFF).

È interessante che molti individui non tollerano assolutamente la morfina, benchè tante volte tollerino bene l'oppio; altri invece per averne effetto, devono prendere dosi stragrandi di morfina. Così SAMTER e BEER la dovettero in qualche caso somministrare rapidamente crescendo fino ad 1 grm. e più al giorno, per vincere forti dolori, e non ne videro nessun inconveniente (BEER), od almeno nessun inconveniente serio (SAMTER).

Considerata come veleno, la morfina è, secondo BERNARD, il meno tossico fra gli alcaloidi ed i corpi indifferenti velenosi dell'oppio. Benchè l'azione della morfina sia somigliantissima a quella dell'oppio, e l'azione di quest'ultimo sia dovuta prevalentemente alla morfina, pure vi hanno differenze notevoli fra l'una e l'altra. Secondo SCHROFF, l'oppio alla dose di 10-20 centig. produce presto sonno con sopore che presto e senza conseguenze scompare: la morfina alla dose di 6 centig. (corrispondenti a 40-50 centig. d'oppio) produce bensì sonno, ma non ancora sonno soporoso; inoltre l'oppio aumenta dapprima la frequenza de' polsi, per diminuirla nella narcosi, ed aumenta anche in principio la temperatura del corpo, producendo pure un senso subbjettivo di calore piacevole, mentre la morfina diminuisce subito la frequenza dei polsi (eccetto le dosi grandi) ed abbassa subito anche la temperatura, benchè produca anche essa un senso subbjettivo di calore. L'oppio è inoltre meglio tollerato dallo stomaco (SCHROFF, HUSEMANN), mentre la morfina produce più facilmente nausea e vomito: benchè lo stomaco di alcuni individui si risenta meno della morfina (WOOD, BALLY).

Secondo TROUSSEAU la morfina applicata sul derma denudato, agisce molto più intensamente e più presto che presa internamente. È fuori di dubbio poi che agisca ancora più presto usata per injezione ipodermica,

che non col metodo endermatico. In ogni tal caso agisce pel primo sui nervi vicini a cui è portata dai capillari che direttamente l'assorbono; ma poi entrata nella grande circolazione produce anche fenomeni generali, e si vedono centripetalmente progredire i suoi effetti. Ora si ricorre perciò alle injezioni sottocutanee in tutti i casi, in cui gli oppiati non si possono adoperare internamente.

Quale è il modo di agire della morfina? La risposta a questa domanda non è ancora data. Probabilmente la morfina entra in una combinazione chimica fugace colla sostanza nervea; questa opinione, sempre da me sostenuta, è stata già quella di LIEBIG e di PICKFORD. Altri ammettono, che la morfina, come pure l'oppio, produca una tale congestione endocranica da esercitare una pressione (!) sulla sostanza cerebrale medesima la quale colpisca prima il cervello, e poi per propagazione anche il midollo oblungato, da paralizzare il centro respiratorio: opinione spalleggiata da sperienze di EKKER sugli animali; ma anche questa iperemia dei centri nervosi, se veramente esiste negli avvelenati durante lo stadio acuto dell'intossicazione (alle autopsie il cervello e il midollo si trovano spesso anemici — e l'iperemia potrebbe altre volte essere conseguenza anche della lunga agonia e del rallentamento progressivo della circolazione e respirazione), non potrebbe essere che conseguenza di un'influenza chimica sul sistema vasomotorio. — Secondo ONSUM, invece, causa dell'intossicazione oppiacea sarebbe l'accumulo di acido carbonico nel sangue: l'oppio irriterebbe dapprima il midollo oblungato e la porzione superiore del midollo spinale, onde negli animali gli spasmi tetanici riflessi, e poi li deprimerebbe, onde la paralisi del centro respiratorio e quindi l'accumulo d'acido carbonico nel sangue: — è vero soltanto, che all'azione deprimente della morfina e dell'oppio precede regolarmente uno stadio d'eccitamento, sovente così breve che non si avverte, ma talvolta anche spinto fino ad ebbrezza delirante (come negli opiofagi di Giava, che gridando « amok » (« uccidi ») corrono per le vie tutto uccidendo). — Una volta si voleva spiegare l'azione della morfina e dell'oppio perfino mediante una decomposizione del sangue e quindi insufficiente nutrizione del cervello HÜNEFELD e PLATTNER). — Ugualmente non possono stare le spiegazioni neurodinamiche di BARRUFFI e di quelli altri autori, che ammettono la depressione come un fatto secondario pendente dal precesso esaltamento esagerato, il quale considerano come primario, ma che è in verità soltanto un effetto indiretto dell'azione fisiologica della morfina, e fino a quanto si tratta dell'oppio, che non è mai eccitante in prima linea, può al più essere dovuto ad alcune altre sostanze dall'oppio contenute. — L'*effetto ipnotico delle piccole dosi medicamentose* della morfina viene attribuito ad un ristringimento delle arterie cerebrali. — L'*azione dimagrante* della morfina (come pure dell'oppio) è dovuta in ispecie alla perturbata digestione ed al *diminuito assorbimento intestinale:* giacchè (VON BOECK) la decomposizione delle sostanze azotate dell'organismo viene dalla morfina direttamente diminuita, benchè molto meno che dalla chinina.

§ 582. — **Azione fisiologica degli altri componenti dell'oppio.**

Come già dicemmo, la morfina se è l'alcaloide che maggiormente imprime all'oppio il carattere della sua azione fisiologica, non è però l'unica sostanza, cui esso deve i suoi effetti. A questi contribuiscono ancora gli altri componenti dell'oppio, che quì esporremo.

Le differenze nell'azione dei singoli alcaloidi non sono pur troppo finora stabilite con certezza e sufficiente precisione; anzi i singoli investigatori si contradicono assai, e finchè la scienza sperimentale non abbia detto la sua ultima parola, non resta altro che riferire i risultati delle ricerche principali, quand'anche siano in certi punti contradditorii: speriamo che un prossimo avvenire porterà maggior luce in questo difficilissimo argomento.

Dopo la morfina merita come ipnotico la considerazione maggiore:

II. La *narceina* (*Narceinum*), dichiarata inefficace da MAGENDIE ed ORFILA, e riconosciuta sonnifera da LECOMTE, è, secondo BERNARD, la sostanza *più ipnotica* dell'oppio, che nella stessa dose produce un sonno più profondo che la codeina (meno profondo secondo OETTINGER), ma meno grave che la morfina. *Io stesso* trovai la narceina come ipnotico *inferiore alla morfina*, per cui è necessario prescrivere dosi maggiori, ma dopo la narceina non si osservano così facilmente cefalea, vertigine, nausea e vomito, come dopo la morfina, nè insonnio ed altri fenomeni di eccitamento (KRUEG e FOSSEK). Il sonno da narceina è leggero, molto quieto e tranquillo; la sensibilità vi è diminuita, ma non sospesa, perchè l'animale reagisce subito ai pizzichi; invece la percettibilità dei rumori vi è completamente abolita; al risvegliarsi gli animali ritornano presto allo stato normale, non presentando debolezza negli arti posteriori, nè perturbamento della coscienza. La narceina è l'unico componente dell'oppio che uccide nella dose tossica senza produrre convulsioni; gli animali muojono coi muscoli rilasciati. RABUTEAU confermò tutto ciò con sperimenti sugli animali. — EULENBURG trovò che la narceina nelle piccole dosi non produce alcun fenomeno d'irritazione, nè disturbi della digestione, nè cefalea, nè miosi pupillare; ma nelle dosi maggiori sospende la digestione (BERNARD) come la morfina, e produce pure stitichezza (RABUTEAU), benchè meno considerevole che la morfina; secondo altri osservatori, però, faciliterebbe piuttosto le evacuazioni alvine, ed in gran dose cagionerebbe perfino diarrea (DELPECH, LINÉ). In un caso produsse santopsia (OETTINGER). — La frequenza di polso e la temperatura ne vengono diminuite senza precesso aumento (OETTINGER), per cui manca il sudore (BERTHÈ, DELPECH); talvolta l'aumento della frequenza di polso è consecutivo alla diminuzione; EULENBURG, però, vide la frequenza dei polsi dapprima aumentare, poi diminuire. DA COSTA, all'incontro, assicura che il polso, la respirazione e la temperatura non ne vengono punto influenzati. FUBINI, all'incontro, constatò che la narceina diminuisce l'eliminazione per i polmoni dell'acido carbonico. — OETTINGER ne vide una

volta molto sudore, e così pure DEBOUT. Secondo DELPECH e LINE, ne verrebbe considerevolmente diminuita la *secrezione renale*, ma secondo altri lo sarebbe più la *escrezione*, perchè la vescica ne verrebbe più presto paralizzata che dall'oppio, e quindi si avrebbe disuria. LABORDE invece ne vide tenesmo al mitto in un bambino, che pur vide DE LUCÈ in un altro caso, ed anche DA COSTA osservò più spesso un aumento nel bisogno di urinare, anzichè una diminuzione quantitativa delle orine. All'incontro EULENBURG non ne vide nessuna influenza sugli organi uropoetici; piuttosto osservò un ritardamento della mestruazione. — Le funzioni cerebrali non vengono punto alterate dalle dosi minori, e perciò dicono DÉBOUT e BÉHIER che la narceina riunisce tutti gli effetti piacevoli dell'oppio, senza dividere con esso gl'inconvenienti. L'uso prolungato della narceina produce avvezzamento al rimedio, e quindi diminuzione de' suoi effetti. Secondo LABORDE, anche i fanciulli tollerano la narceina abbastanza bene.

Localmente applicata *sotto la cute*, la narceina, secondo EULENBURG, non servirebbe solo come anestetico palliativo delle neuralgie periferiche, ma veramente anche come curativo (?), e sarebbe utilissima pure in questo senso nello spasmo periferico. OETTINGER, invece, nega che sia più anestetica della morfina o atropina. Applicata sull'*occhio* direttamente, non influisce sulla pupilla (EULENBURG).

III. La *codeina* (*Codeinum*), che costituisce un anello di passaggio dagli alcaloidi semplicemente sopenti dell'oppio a quelli spasmopoetici, è pure un buon *ipnotico*, ma più debole e meno sicuro della morfina e narceina (i cani dormono dopo 0,05 di cloridrato di codeina, mentre FRONMÜLLER non ne vide sonno nell'uomo dopo 1-6 centig.), ed il sonno prodotto dalle dosi minori della medesima, è più leggero e più tranquillo di quello da morfina, e non seguito da male di testa (BARBIER, MAGENDIE, BOUCHARDAT, ARAN, BERTHÉ, MARTIN SOLON, ROBIQUET) nè da perturbamenti psichici, nè da spavento. CLAUDE BERNARD osservò che il sonno da codeina non è mai così profondo che l'animale non se ne possa facilmente svegliare, sia per un pizzico, sia per rumori: dal che si vede che esso conserva la percettibilità per l'uno e per gli altri. La sensibilità in ispecie è molto meno diminuita che nel sonno da morfina, ed al risvegliarsi gli animali addormentati colla stessa dose di codeina non presentano la paralisi degli arti posteriori, nè alcun perturbamento della coscienza, fuorchè si fossero adoperate dosi grandi di codeina. KUNKEL però, che sperimentò pel primo la codeina, ebbe torto nell'asserire, che la codeina non paralizzi mai gli arti posteriori: COGSWELL e BERTHÉ ne dimostrarono il contrario per le dosi grandi. SCHROFF che sperimentò la codeina nella dose di 14 centigrammi sopra l'uomo sano, ne vide seguire salivazione, nausea, rutti, dolore intenso allo stomaco e vomiturizioni, senso di peso, calore e dolore alla fronte ed alle tempie, debolezza della vista, tintinnio negli orecchi, inerzia mentale, rallentamento ed indebolimento del polso, e dopo quattro ore un tremito generale che durò per più ore e non cessò che nel sonno susseguente, ed ancora l'altro giorno

continuò la sonnolenza, la lentezza nell'associazione delle idee e la poca attenzione per le cose esterne. A 5 centigrm. la codeina produce dolore di testa e senso di peso e stanchezza nelle gambe (Rabuteau). Notisi pure che nelle dosi grandi anche la codeina produce un sonno grave ed inquieto, e che lascia stupore e mal di testa. La profonda e letale narcosi prodotta da dosi avvelenanti, suole essere precessa da convulsioni toniche considerevoli (Kunkel, Berthé, Bernard), e dopo morte i muscoli, non escluso il *cuore*, si contraggono per l'elettricità. — Sulle neuralgie non spiega alcuna azione locale analgesica (Barbier). — È interessante che dopo le grandi dosi resta pure paralizzato il movimento peristaltico degli intestini e l'assorbimento del chilo, forse a causa della diminuzione della sensibilità che in tali dosi produce; in ogni caso ammansisce il senso della fame, genera indigestione ed inappetenza, senza produrre stitichezza, e rende l'organismo tollerante per i forti veleni, al pari della morfina, persino per l'arsenico (Berthé), ed i cani letalmente avvelenati muojono soporosi dopo convulsioni senza vomito e diarrea precessa. — La temperatura e la frequenza dei polsi e delle respirazioni vengono dalla codeina, se data in dose maggiore, ordinariamente depresse, e Fubini trovò che ne viene diminuita anche l'esalazione di acido carbonico per i polmoni. — Gregory richiamò l'attenzione sul prurito della pelle che spesso produce, e che fu pure constatato da Rieken e Barbier. — Si può dire, insomma, che la codeina agisce in generale analogamente alla morfina, quando è data in dosi maggiori, e, secondo Magendie, se ne vorrebbe la dose doppia della morfina.

Considerata sotto il punto di vista tossicologico, la codeina è, secondo Bernard, fra i componenti dell'oppio, inferiore per forze avvelenanti solo alla tebaina; e Laborde mostrò che, dopo addormentati due animali uguali con morfina o con codeina, l'injezione ipodermica successiva di 7-8 milligrm. di morfina produce solo un aumento della narcosi, mentre quella di soli 1-2 millig. di codeina provoca di repente convulsioni, midriasi, riascensione della prima caduta temperatura e morte (Husemann). E se molti medici pratici credono la codeina meno velenosa della morfina, quest'errore si spiega da ciò che la morfina produce cefalea e vomito e sonno molto prima di raggiungere la dose tossica, mentre la codeina avvelena senza aver prodotti que' sintomi precursori ed ammonitori; in ogni caso, però, la dose tossica della codeina è molto minore di quella della morfina, e specialmente i fanciulli si risentono assai presto della sua azione velenosa: 1 centig. può bastare ad avvelenare un ragazzo pericolosamente (Robiquet). Nei cani e nei conigli (i quali ultimi muojono secondo Crum, Brown e Fraser per 6 centig. di codeina pura applicata ipodermaticamente) le dosi tossiche producono, anzitutto, abbassamento della testa, tremori, estensioni degli arti e scosse spasmodiche de' globi oculari e delle labbra (talvolta spasmo masticatorio), andamento indietro o rotatorio, prominenza de' globi oculari, irrequietezza, aumento della frequenza di respirazioni, debolezza, accessi d'opistotono con soppressa respirazione e crampi tonici e clonici in seguito, adinamia generale e morte (Falck e Wachs), ed all'autopsia si trova iperemia delle meningi.

IV. La *narcotina* (*Narcotinum*) è uno de' meno attivi alcaloidi dell'oppio. Non concilia affatto il sonno, nè prolunga la narcosi cloroformica (RABUTEAU), e si distingue dai precedenti perciò che in dose tossica produce più costantemente forti convulsioni tetaniformi. SCHROFF la sperimentò sull'uomo, ed osservò dopo 7-15 centigrammi cefalea, dilatazione delle pupille, senso di riposo piacevole, sonnolenza, rossore del volto, injezione dei bulbi, senso di calore generale con aumento obbjettivo della temperatura e della frequenza di polso, e con profonda respirazione; a questi fenomeni seguì più tardi il senso di stanchezza e di freddo con abbassamento obbjettivo della temperatura fino a 35 centigradi, e diminuzione della frequenza del polso fin sotto il normale. L'azione durò due ore sole; da parte del tratto gastro-enterico non si ebbe nessun sintomo notevole, nemmeno stitichezza e la digestione non ne fu alterata (SCHROFF). Anche EULENBURG constatò che le injezioni ipodermiche di piccole dosi aumentano la frequenza de' polsi e delle respirazioni, non che la temperatura. Ma ciò non appare dalle sperienze di FUBINI, secondo cui la narcotina diminuisce l'eliminazione dell'acido carbonico per i polmoni, al pari della morfina, codeina, narceina e papaverina. — Data in dosi grandi a 1, 50-4,50, l'azione della narcotina ritrae molto dei principali caratteri dell'azione narcotica dell'oppio, specialmente quello dell'ebbrezza (BALLY, O'SHAUGNESSY, GARDEN, CHARVET). Altri autori, invece, descrivono l'azione della narcotina come poco differente ne' suoi caratteri e nella sua energia da quella della morfina; così BARBIER e DEROSNE. Queste differenze d'apprezzamenti si spiegano in gran parte dall'essere la narcotina del commercio troppo spesso impura per grandi aggiunte di morfina.

Anche sugli animali, e probabilmente per le stesse ragioni, i varii autori hanno ottenuto effetti diversi. ORFILA vide nei cani dopo 0,50-0,80 vomiturizioni e vomito, debolezza, stupore ed avanti la morte leggere convulsioni, e dopo 2,00 osservò acceleramento della respirazione, bava alla bocca, contrazioni spastiche, e più tardi debolezza, convulsioni, sopore e morte entro sei-dieci ore. KAUZMANN vide dopo 0,30 tremore, rigidezza tetanica, contrazione delle pupille, crampi clonici ripetentisi ad intervalli di 10-15', e finalmente sopore della durata di 24 ore, e morte. ALBERS e BAXT videro nelle rane dopo la narcotina aumentare dapprincipio l'attività riflessa e poi presto seguire anestesia, paralisi e sopore. Anche RABUTEAU osservò nelle rane dopo la narcotina un tetano di origine riflessa, che però non uccideva. Per i piccioni sarebbe, secondo MITCHELL, un veleno più potente dalla stessa morfina, e li ucciderebbe a 0,20 per injezione ipodermica sotto convulsioni. CL. BERNARD dichiara la narcotina un rimedio spasmopoetico, riconoscendola il più debole fra gli alcaloidi dell'oppio.

V. La *tebaina* (*Thebainum*) è il componente più velenoso dell'oppio, dopo il quale viene subito la codeina; è principalmente alla tebaina ed alla codeina, che l'oppio deve di essere in dose uguale più velenoso della morfina (solo ALBERS volle aver trovato che la tebaina avvelena più

tardi della morfina, ma probabilmente non disponeva di un buon preparato). — La tebaina produce fra tutti i componenti dell'oppio le più violente convulsioni tetaniformi, accompagnate da esagerata eccitabilità, come il tetano vero, tanto nelle *rane* (ALBERS), quanto ne' mammiferi (MAGENDIE, CL. BERNARD, FALCK), e seguite da paralisi. Bastano 10 centig., introdotti direttamente nel sangue, ad uccidere cani del peso di 7-8 chilogrammi. La morfina non combatte il tetano tebainico. Il cuore continua a battere a lungo ne' conigli, ma nelle rane ne verrebbe presto ritardata l'azione (FALCK). Nelle rane WOLDEMAR di Pietroburgo vide dopo 3/4 di milligrm. injettati sotto la cute prima un eccitamento generale, poi uno stato comatoso e finalmente vero tetano; le pupille prima ristrette, poi dilatate, il polso più frequente. Finalmente la tebaina paralizza quasi d'improvviso tutti i muscoli, per i primi i muscoli respiratorii, poi quelli degli arti anteriori, degli arti posteriori, del tronco, della testa e per ultimo il muscolo del cuore. L'animale muore presto e presenta prontamente la rigidità cadaverica, ed i muscoli non rispondono alla corrente elettrica (BERNARD). La tebaina si può considerare come un vero veleno del tessuto muscolare e da alcuni si dice il narcotico dei muscoli, mentre da WOLDEMAR si dichiara identica alla stricnina, cioè dunque spasmopoetica, tetanica. Secondo FUBINI, la tebaina, in opposizione alla morfina, codeina, narceina, narcotina e papaverina, che la diminuiscono, aumenta la eliminazione dell'acido carbonico per i polmoni, e quindi non deprime ugualmente il ricambio materiale.

Sull' *uomo* le dosi di 10-20 centig. non produrrebbero che leggera cefalea (SCHROFF, RABUTEAU), e non disturbano la defecazione nè l'urinazione. Secondo FRONMÜLLER, la tebaina abbasserebbe la frequenza de' polsi e spiegherebbe pure leggeri effetti ipnotici, e, secondo SÉE, calmerebbe, per injezione ipodermica, i dolori perfino più della morfina (?).

VI. La *Papaverina* (*Papaverinum*) ha dato ai varii autori, che la studiarono così diversi risultati, che bisogna concludere che non tutti hanno sperimentato con preparati puri. Secondo BERNARD, è più velenosa della narcotina e morfina, ma meno della tebaina e codeina: quanto alla sua proprietà di produrre violente convulsioni, essa sarebbe superata in ciò fra i componenti dell'oppio dalla sola tebaina, e le starebbe vicina la porfirosina; le rane ne verrebbero tetanizzate, secondo ALBERS e BERNARD, che però sono contraddetti da BAXT. Non concilierebbe il sonno secondo BERNARD, mentre invece WOLDEMAR e BAXT la dichiarano il più energico ipnotico per le rane (che verrebbero addormentate con un solo milligrammo), i conigli e le cavie, e la ritengono per un mezzo antitetanico che distrugga l'effetto della tebaina e stricnina (?). L'attività del cuore ne verrebbe nelle *rane*, ma non nei mammiferi, depressa (BAXT), anche dopo paralizzato il vago ed estirpato il cuore della rana. — Secondo ALBERS, accrescerebbe come eccitante la sensibilità e produrrebbe in questo modo gli spasmi riflessi; secondo BAXT, l'attività riflessa verrebbe invece depressa, mediante diretta azione sui centri, ma senza influenza sui centri frenatori del cervello. Sui nervi motorii e sui muscoli pare non agisca.

All'incontro, secondo SCHROFF, 5 milligrm. di papaverina non avrebbero nessuna azione sulla rana, e ci vorrebbero 3 centigrm. per produrre rilasciamento muscolare e sospensione della respirazione, mentre l'attività riflessa ora resterebbe conservata ed ora risulterebbe perfino accresciuta. — La escrezione dell' acido carbonico per i polmoni, e quindi anche il ricambio materiale, vengono, secondo gli sperimenti di FUBINI sui mammiferi, diminuiti dalla papaverina. — Nell'*uomo* SCHROFF e HOFMANN ritengono la papaverina addirittura inefficace: perfino 42 centigrm. non avrebbero avuto altro effetto che quello di accrescere leggermente la frequenza dei polsi: d'altro canto LEIDESDORF osservò negli alienati dopo sole 5-12 gocce di una soluzione di 42 centig. di papaverina in 60 grm. di acqua notevole abbassamento della frequenza dei polsi ed evidente azione ipnotica. Secondo RABUTEAU, la papaverina prolungherebbe, analogamente alla morfina, la narcosi cloroformica.

Sulla defecazione la papaverina sembra non aver alcuna influenza; in ispecie non produrrebbe stitichezza nè nell' uomo, nè negli animali (RABUTEAU).

VII. La *idrocotarnina* (*Hydrocotarninum*) sta per la sua velenosità tra la morfina e la codeina; i conigli li uccide a 2-3 centig. entro 15-30 minuti, producendo aumento della frequenza respiratoria, irrequietezza tremori, midriasi, e finalmente sopore e convulsioni, oppure opistotono. Le rane invece se ne risentono molto meno; il cuore delle rane avvelenate continua a battere per lungo tempo (F. A. FALCK).

VIII. La *porfirosina* (*Porphyroxinum*) starebbe, secondo WOLDEMAR e BAXT, tra la papaverina e la tebaina, narcotizzando almeno le rane nelle piccole dosi di 1-17 milligrm., ma rendendole molto eccitabili; nelle dosi grandi produrrebbe pure il tetano, ma meno forte che la tebaina Secondo ALBERS, invece, sarebbe un potente spasmopoetico, ed accrescerebbe la attività riflessa anche più della stessa stricnina. Nell'uomo non produce a 10 centig. presi per bocca alcuna azione nociva (SCHROFF).

IX. L'*opianina* (*Opianinum*) agirebbe, secondo HINTERBERGER che la scoperse, e la sperimentò sopra un solo animale, analogamente alla morfina; avrebbe anche, secondo OZANAM, una distinta azione sedativa e deprimente.

X. La *metamorfina* (*Metamorphium*) di WITTSTEIN ha, secondo le esperienze di FRONMÜLLER un'azione *ipnotica* molto evidente.

XI. La *laudanina* (*Laudaninum*) agisce similmente, ma molto più debolmente della tebaina (FALCK).

XII. La *criptopina* (*Cryptopinum*), sperimentata sui conigli e sulle rane, spiega un'azione sedativa, e nelle dosi maggiori paralizzante sul centro respiratorio, sui centri del midollo spinale (onde paralisi e sospesa

attività riflessa) e sul cuore (onde diminuzione della frequenza di polsi, aritmia ed arresto diastolico, indipendente dal vaso, secondo J. MUNK). Injettata sotto la pelle avvelena colombi alla dose di 3 centig. (MITCHELL).

XIII. La *meconina* (*Meconium*) agirebbe, secondo ALBERS, come potente deprimente della sensibilità, e non produrrebbe perciò convulsioni, o le medesime sarebbero assai deboli. Secondo lui, le rane offrirebbero dopo 45 millig. tremore convulsivo, poi anestesia e morte entro sei ore. Invece, secondo FRONMÜLLER, non agirebbe nè come sonnifero nè come veleno, anche in dosi relativamente grandi, sull'uomo e sugli animali (fino ad 1 grm. per bocca e fino a 12 centig. sotto la cute).

XIV. L'*acido meconico* (*Acidum meconicum*), come pure il *meconato di soda* (*Natrum meconicum*), si credono da varii autori (SERTÜRNER, SÖMMERING, VOGEL, e tra i più recenti anche RABUTEAU che injettò l'acido fino alla dose di $^1/_2$ grm. nel sangue di cani e sperimentò i meconati fino a 2-3 grm. internamente, pure nei cani), privi d'ogni azione sull'organismo umano ed animale; secondo ALBERS, però, l'acido meconico sarebbe un deprimente così potente come la narcotina, e paralizzerebbe come questa, specialmente i muscoli volontarii ed i nervi sensibili delle rane, con consecutivo spasmo tonico di muscoli e morte, e, secondo SCHROFF *jun.* e FRONMÜLLER, avrebbe un'azione narcotica anche sull' uomo.

Per riassumere brevemente ed in via di confronto l'azione dei diversi componenti dell'oppio, possiamo dire che la *virtù ipnotica* spetta solo a tre di essi, che sono in ordine discendente la morfina, narceina e codeina. Il componente più velenoso è la tebaina, dopo il quale segue subito la codeina, poi vengono la papaverina, la narcotina e per ultima, come meno velenosa, la morfina.

Riguardo alla *proprietà di produrre convulsioni nella dose tossica*, prima di uccidere, i componenti dell'oppio stanno nel seguente ordine discendente: tebaina, papaverina, porfirosina, narcotina, codeina e morfina; la sola narceina non produce mai convulsioni.

Riguardo al *ricambio materiale*, e specialmente riguardo alla *eliminazione dell'acido carbonico per i polmoni*, la morfina, la codeina, la narceina, la narcotina e la papaverina eserciterebbero, secondo gli sperimenti di FUBINI sui mammiferi e sugli uccelli, un' azione deprimente, mentre la tebaina aumenterebbe l'esalazione dell'acido carbonico e quindi accelererebbe il ricambio materiale.

OZANAM distingue i componenti dell'oppio in tre gruppi: *sedativi* o deprimenti, che sarebbero la morfina, opianina e narceina; *eccitanti*, che sarebbero la tebaina, e la narcotina; e *misti*, di azione prima eccitante poi sedativa, come sarebbe la codeina. Secondo lui agirebbero sui grandi emisferi cerebrali la morfina, l'opianina e la narcotina, sul cervelletto e midollo oblungato la codeina, sulle porzioni cervicale e toracica del midollo spinale la tebaina, e sulla sua porzione lombare la narceina. Perciò l'azione dell'oppio sarebbe distribuita su tutto l'asse ce-

rebro-spinale, ed i componenti eccitanti correggerebbero quelli deprimenti. — Ricordiamo che riguardo alla codeina, anche KUNKEL la dichiarò un veleno del cervelletto e midollo oblungato, mentre BARBIER, MARTIN, SOLON e BERTHÉ credono che essa agisca sui ganglii del gran simpatico.

Per dare un'idea delle contraddizioni che sempre ancora esistono riguardo ai singoli componenti dell'oppio, è interessante menzionare le asserzioni di ALBERS. Questi dichiara la morfina per un eccitante del cervello e dei nervi, e la narcotina per un deprimente, e perciò si dovrebbe prescrivere la prima nei tremori di singoli gruppi muscolari, e la seconda come ipnotico. I veri deprimenti della sensibilità sarebbero, secondo ALBERS, la narcotina, la meconina e l'acido meconico, invece la morfina, codeina e narceina accrescerebbero, secondo ALBERS, la sensibilità ancora più della tebaina, ma meno della porfirosina e papaverina, le quali ultime produrrebbero perciò spasmi riflessi più violenti. È curioso che, secondo ALBERS, si osserverebbero degli spasmi anche dopo la narceina, ma invece mancherebbero o sarebbero debolissimi dopo la meconina, la narcotina e l'acido meconico. I movimenti volontarii verrebbero aboliti in ispecie dalla narcotina. Quanto alle convulsioni prodotte dai componenti dell'oppio, ALBERS le giudica di triplice natura: 1. spasmi riflessi, prodotti dietro leggeri stimoli dall'aumento della sensibilità (porfirosina, papaverina); 2. spasmi periferici in seguito ad irritamenti esterni, ma cagionati sempre dalla presenza del veleno nei muscoli stessi, ed aventi luogo perciò anche dopo reciso il nervo comunicante col midollo spinale (narceina); 3. spasmi spontanei dipendenti da irritazione cerebrale o spinale ed accompagnati da alterazione della pupilla (morfina, codeina, tebaina). Molte di queste contraddizioni si comprendono, se si pensa che da sperimenti tossicologici su rane si può assai difficilmente arguire l'azione d'un veleno sugli animali mammiferi, e neppure i conigli come in generale gli erbivori, e fra i carnivori i gatti, danno molta sicurezza per le conclusioni dell'azione sull'uomo, — e molte altre si comprendono ancora ed anche si perdonano, se si riflette che non si è da tutti sperimentato con preparati abbastanza puri.

§ 583. — **Parte tossicologica.**

Consideriamo sopratutto l'*avvelenamento acuto da oppio*, detto pure *narcosi da oppio* o *meconismo acuto*. SCHROFF osservò sperimentando con dosi di 14 centigrm. sopra un individuo molto sensibile un pronto indormentimento degli arti inferiori con senso di peso in tutto il corpo, forte susurro negli orecchi e difficile udito, lucenza maggiore dei bulbi oculari e dilatazione delle pupille con diminuita visione; l'individuo si coricò, chiuse le palpebre, cessò dopo 30 minuti di rispondere alle domande, e dopo 40 di reagire anche a forti irritazioni della pelle; i muscoli erano rilasciati, gli arti seguivano il proprio peso, il volto era senza espressione; il polso da 82 battiti si abbassò a 65, ma la temperatura era aumentata; dopo 65 minuti la grave narcosi si dissipò quasi di repente e la coscienza di sè ritornò perfetta (SCHROFF). In un altro individuo lo stesso autore

osservò dopo 21 centigrm. di oppio un pronto aumento della temperatura, arrossamento della faccia, iperemia della congiuntiva, ristringimento delle pupille, profonda respirazione, fra poco accelerata fino a 36; aumento della frequenza di polso da 78 fino a 100, e dopo venti minuti oscillazioni della medesima fra 96 e 90, e finalmente, nella posizione giaciuta una diminuzione della medesima fino a 74; aumento della temperatura misurata nella bocca da 37°, 05 C. a 37°, 70, e dopo tre ore abbassamento della medesima a 37°,00; l'individuo accusava cefalea occipitale, sonnolenza, debolezza generale, formicolio negli arti, visioni di dischi colorati, susurro negli orecchi e poscia udito più acuto; l'andamento si rese titubante; la coscienza di sè era libera ancora ad intervalli, finchè dopo due ore e mezzo diventarono preponderanti il sopore e la paralisi generale. Questo individuo ebbe due volte vomito senza precessa nausea e l'altra mattina una scarica diarroica (Schroff).

Se l'individuo sottoposto all'influenza dell'oppio, non si lascia in riposo, la intensità ed anche la qualità dei fenomeni soggiaciono a notevoli cambiamenti. Non di rado si osserva dopo le grandi dosi di oppio (come pure di morfina) disuria e prurito cutaneo (Bally, Bougier, Schroff).

Volendo riassumere i fenomeni più importanti del meconismo acuto essi sono il senso di calore con aumento obbjettivo della temperatura, seguito da abbassamento della medesima, acceleramento del polso e della respirazione con consecutivo rallentamento, rossore del volto, injezione della congiuntiva, ristringimento, e poi, in ultimo, dilatazione delle pupille, sudore profuso vischioso, vertigine con vomito, cefalea, diminuita sensibilità per il dolore, allucinazioni dei sensi che spesso offrono un carattere erotico, stanchezza e poi paralisi completa del moto; nella sfera intellettuale dapprima delirii e poi sopore e sonno, con respirazione stertorosa, e pallore e collasso del volto; a questi fenomeni facilmente succede la morte entro 6-8 ore, ma talvolta anche più presto, entro 1-2-3 ore (Coale, Lyman, Christison, Beck), o più tardi, dopo 24 o più ore (van Hasselt). Talvolta si osservano ancora altri sintomi, come trismo, convulsioni generali (in ispecie nei bambini), priapismo, ritenzione dell'orina, epistassi ed altre emorragie, esantema papuloso rosso o pallido su tutta la pelle. — La *miosi delle pupille* in molti casi continua fino alla morte, e talvolta anche per qualche tempo dopo la morte. — Se l'ammalato si salva, la respirazione ridiventa più profonda e più frequente, il polso pure più frequente, più forte e più regolare, ed il grave coma cede ad un lungo e profondo sonno che può durare senza interruzione per 24-36 ore, e svegliato dal quale l'ammalato accusa ancora cefalea, debolezza e malessere generale, spesso con vomito, sintomi di catarro gastrico acuto, stitichezza ostinata, debolezza della vista, indebolimento delle facoltà mentali, ecc. Jules de Soyre osservò su di sè stesso, dopo aver preso troppo laudano liquido di Sydenham, un'intermittenza della narcosi, la quale, dopo già passato il sonno, si ripetè periodicamente 7-8 volte nello stesso giorno, durando ogni volta per 5 minuti circa.

Dopo *dosi grandissime* lo stato di esaltamento apparente è brevis-

simo e distinto sovente per ripetuto vomito, oppure esso manca affatto, ed il pronto profondo sopore con paralisi generale è il fenomeno assolutamente prevalente, colla temperatura abbassata, col polso piccolo, irregolare e lento, colla respirazione stertorosa e superficiale, con pallore e collasso della faccia; vi sopravviene la morte, talvolta inaspettata, tal altra annunciata da qualche contrazione spastica de' muscoli, e cagionata per lo più da paralisi primaria della respirazione (OLIVIER e MARYE videro discendere il numero delle respirazioni fino a 4, mentre il polso contava ancora 80 battiti), meno spesso del cuore, talvolta da emorragia cerebrale.

Nel *cadavere* si trova iperemia da stasi del cervello e delle meningi, talvolta dilatazione de' ventricoli cerebrali per spandimenti sierosi od emorragici; i bulbi oculari sono ricchi di sangue, la vescica orinaria dilatata, l'orina odorante di oppio, il sangue fluido oscuro (CHRISTISON), la mucosa gastrica tinta in giallo da oppio, il contenuto gastrico odorante di oppio, la pelle sparsa di molte ecchimosi.

Negli animali l'avvelenamento da oppio (e da morfina) produce dopo le dosi tossiche minori sonno e coma, dopo le maggiori spesso anche convulsioni prima della morte, e specialmente vomito, che manca solo negli animali che non possono vomitare. Nei mammiferi avvelenati con oppio (morfina) si osservano sovente convulsioni, spasmi locali, in ispecie negli arti posteriori, necrosi pupillare (talvolta però anche midriasi), vomito, scappamento delle orine e delle feci, poi paralisi anche degli arti inferiori, con o senza anestesia, sonnolenza, respirazione difficile e profonda ed intermittente, polsi in fine piccoli e lenti: finalmente la morte avviene con o senza convulsioni epilettiformi che spesso sopravvengono anche molto prima della morte, sì che non si possono interpretare come conseguenza dell'aumento di acido carbonico avanti la morte, come voleva ONSUM. — È interesante, che le galline, i piccioni e le anitre non si risentono punto nemmeno di grandi dosi di morfina, almeno in modo pronunciato, sia la medesima introdotta per lo stomaco, sia applicata per injezioni sottocutanee (S. WEIR MITCHELL). Invece nelle rane la morfina, ugualmente all'oppio, aumenta l'eccitabilità riflessa, benchè ONSUM avesse voluto dire che nelle rane l'oppio produca convulsioni tetaniche, e la morfina invece paralisi centrale come causa prossima della morte.

La *terapia* del meconismo acuto consiste sopratutto nell'eliminazione dell'oppio dallo stomaco mercè vomitivi energici, ed avvalorati di eccitanti non inebbrianti, ma piuttosto irritanti (in ispecie caffeici ed ammoniacali), o di acri contenenti olii eterei (in ispecie farina di senape); dove questi non giovano, diventa assolutamente necessaria la *pompa gastrica*, la quale del resto non si dovrebbe tralasciare in nessun caso, prima che vero pericolo si segnalasse. Si noti che bisogna ripetere il vomito artificiale e la lozione dello stomaco colla pompa gastrica, finchè dalle masse eliminate sia scomparsa ogni traccia di oppio. Si pensi poi a combattere la paralisi respiratoria colle correnti d'aria fresca, con irritamenti della

pelle (forti senapismi), colle inalazioni d'ossigeno (Onsum), colla respirazione artificiale mediante la compressione del torace e la galvano-puntura del diaframma (van Hasselt), o mediante la faradizzazione del nervo frenico al collo, o mediante le *docce di acqua fredda* sulla testa e sul petto che si devono praticare all'aria aperta od in un locale con corrente d'aria, e se tutto ciò non basta, mediante la *laringo-tracheotomia* e l'insufflazione d'aria ne' polmoni per mezzo d'un mantice (Cantani), come si pratica nei laboratorii fisiologici. — Finchè non vi ha coma, giova anche il camminare forzato dell'ammalato sostenuto sotto le braccia da due robusti infermieri, come si usa in Inghilterra. — Inoltre si somministri molto *the d'Olanda* concentrato, oppure *caffè nero* amaro e concentrato (in caso di bisogno dati *anche per enteroclisi*), i quali sono i migliori antidoti dell'oppio e di quasi tutti i narcotici, perchè mercè i loro olii eterei eccitano il cervello assopito e ridestano la circolazione del sangue, mercè la theina o caffeina agiscono su centri nervosi differenti da quelli prevalentemente attaccati dall'oppio, e mercè l'acido tannico che contengono in notevole copia, servono come una specie di antidoto chimico dell'oppio. È però importante notare che i tannati degli alcaloidi contenuti dall'oppio non sono in maggioranza *assolutamente* insolubili, ma solo per la più difficile solubilità ritardano alquanto l'assorbimento: ciò che obbliga a non tralasciare l'eliminazione del veleno dello stomaco. In ispecie *il tannato di morfina* è nel succo gastrico quasi ugualmente solubile come la morfina pura (Husemann) (1). Anche l'*aceto* da molti vantato è piuttosto nocivo, favorendo una soluzione della morfina colla quale dà acetato. Si applichino anche clisteri irritanti, di sapone, sale e farina di senape. — Alcuni vantano anche l'amministrazione interna di soluzioni jodine, della cui efficacia però dubitiamo. — Si sono constatate utili anche le *solanacee*, per l'antagonismo summentovato fra l'azione loro e quella dell'oppio. Il più importante antidoto dell'oppio è certamente la *belladonna* e rispettivamente l'*atropina* e serve quindi eccellentemente l'estrat o di belladonna e forse per l'alcool che contiene anche meglio la tintura di belladonna. Così Lindsay diede la tintura di belladonna fino a circa 40 grammi (!), ma ogni esagerazione della dose è di certo pericolosa. — Esortiamo di astenersi dall'uso degli acidi, che dànno sali solubili cogli alcaloidi dell'oppio, e dalla flebotomia che di solito accelera il collasso.

L'*uso abituale* dell'oppio produce l'*avvelenamento cronico da oppio* ossia *meconismo cronico*, il quale differisce alquanto nella sua fenomenologia secondo che l'oppio fu fumato o mangiato (*opiofagia*). Il vizio dell'uso dell'oppio si trova specialmente in Asia, soprattutto presso i Maomettani, a cui il bisogno della natura umana nelle condizioni della società, di avere un inebbriante, che in tanti frangenti consoli e risollevi l'animo abbattuto, fece adottare l'oppio in sostituzione del vino, molto

(1) E questo serva per quei sapienti chimici e farmacologi, componenti della commissione sanitaria municipale del 1884 a Napoli, che sostenevano — annuente tacitamente la maggioranza — che non si poteva unire il laudano liquido all'acido tannico per l'enteroclisi, perchè il tannato di morfina non era assorbito!

meno nocivo, ma proibito a loro dal Corano; inoltre si usa l'oppio nelle Indie e nella Cina, dove deve attutire in parte la non saziata fame e diminuire il ricambio materiale. LITTLE di Singapore riferisce che gl'individui di quelle misere popolazioni usano un oppio privato di tutte le resine, degli olii, della narcotina e di altre sostanze estrattive, e perciò purificato mercè ripetuto trattamento in acqua ed evaporazione.

Il *fumatore d'oppio* presenta sotto l'azione del fumo (il quale secondo RÉVEIL non contiene morfina) un aspetto allegro, sorridente, è garrulo oltremodo, ma senza mai appassionarsi, e solo dopo quattro o cinque di quelle piccole pipe che si costumano, il volto perde la sua espressione di contentezza interna, le palpebre si chiudono, l'udito è scomparso, ed un sonno profondo sopravviene (G. H. SMITH). I fumatori d'oppio patiscono abitualmente insonnio, o dormono inquieti, ed accusano inoltre cefalea, oscuramento della vista, oppressione del petto, inappetenza, lingua sporca e stitichezza abituale (con una evacuazione in 8-15 giorni); lo stimolo carnale è dapprima accresciuto. Poco a poco sopravvengono dolori nelle ossa, incurvamento della schiena, notevole debolezza muscolare, mancanza d'espressione nel volto, andamento vacillante, dimagramento generale, colore pallido-terreo della pelle, lento prosciugamento di tutto l'organismo, impotenza completa, fenomeni, insomma, che compongono il triste quadro del marasmo precoce spinto ad un grado elevatissimo, e che accompagnano la sempre crescente pigrizia ed indifferenza, viltà ed imbecillità del fumatore d'oppio. Più tardi s'associano i sintomi di disturbi locali sempre più gravi, in ispecie di catarro cronico e torpore gastro-enterico (gastralgia, enteralgia, dispepsia assoluta, vomito, diarrea) e perfino di dissenteria, inoltre di ateromasia de' vasi e cardiopatie consecutive (degenerazioni del miocardio ed insufficienza delle semilunari), idrorrea de' polmoni ed idrotorace, urocistopatie (catarro della vescica) e nefropatie (degenerazione brightica de' reni), ulceri croniche, atoniche, ascessi atonici, carbonchi, furuncoli, decubito gangrenoso, ecc. Se il fumatore dell'oppio non soggiace ad una di queste conseguenze perniciose, egli muore quasi sempre per marasmo precoce, una mummia avvizzita, senza vigore e senza spirito, un cadavere ambulante che dà testimonianza del vizio.

Somigliantissimi a questi sono i fenomeni osservati negli *opiofagi orientali,* ne' quali già ENGELBERT e KAEMPFER notarono il generale rilasciamento e dimagramento e l'ottusità mentale: OPPENHEIM trovò in essi anche l'avvizzimento del volto, l'andamento strascicante, l'incurvamento della spina ed uno splendore disaggradevole degli occhi infossati, disturbi della digestione, prima stitichezza, poi diarrea e dissenteria, come pure vertigini, cefalea, insonnio, tremori (talvolta delirio tremante), nevralgia, e finalmente demenza e paralisi. — Osservazioni uguali furono fatte da CHRISTISON e da *me stesso* in alcuni rari *opiofagi europei,* che sogliono cominciare con circa 5 centigrammi al giorno, e ne' quali diventa in ispecie spiccante il dimagramento e prosciugamento del corpo, dovuto al rallentamento straordinario del ricambio materiale. I *diabetici curati coll'oppio in grande dose,* finiscono pure coi sintomi

del meconismo cronico, e l'abuso della morfina ha perfettamente le stesse conseguenze. Io vidi svilupparsi rapidamente un decubito gangrenoso inarrestabile in ammalati trattati dal medico per troppo lungo tempo con grandi dosi di morfina, e sono persuaso che in individui giovani ne può conseguire anche la disposizione alla tubercolosi. Il cattivissimo costume di assopire i lattanti che gridano, con opiacei (per lo più con una decozione di teste di papaveri), per farli dormire, è seguito sovente in queste infelici creature da atrofia cerebrale con idrocefalo cronico ed idiotismo.

Del resto vi hanno individui che *tollerano* l'abuso dell'oppio abbastanza bene, come la donna di MARE che entro cinque mesi e mezzo aveva consumato circa 180 grm. di morfina e 16 grm. di oppio, e la cliente di J. BEER, che in circa tre anni consumò 820 grm. di acetato di morfina, spingendone la dose giornaliera talvolta fino ad $1^1/_2$ grm. senza averne delle conseguenze funeste; bisogna però avvertire che la medesima prese in questo frattempo anche 3 grm. di belladonna, col che potè controbilanciare alcuni degli effetti dell'oppio. CHRISTISON riferisce di un'altra donna ottuagenaria, che consumava giornalmente oltre 15 grm. di oppio, e che in tutta la sua vita ne prese circa 3 quintali. — È interessante che gli opiofagi tollerano di solito bene anche i veleni metallici, come arsenico, sublimato ecc., e ciò senza dubbio per la ragione che è assai diminuita in loro la facoltà assorbente dell'intestino. Anzi in Turchia molti opiofagi prendono in pari tempo abitualmente sublimato, e RIGLER assicura che consumano al giorno fino a 2 grm. (?) di quest'ultimo. Gli opiofagi europei sogliono prendere l'oppio puro, in forma di pillole, oppure con un po' di vino o di acquavite, col che pure controbilanciano in parte le conseguenze dell'opiofagia.

Sospendendo di repente l'uso dell'oppio, i fumatori ed opiofagi sogliono essere presi da una specie di delirio tremante, per cui non è da raccomandarsi il consiglio di FLEMING di curare il medesimo colla sottrazione in una volta dell'oppio, ed è invece più utile che la cura si faccia gradatamente, o, come propose CHRISTISON, che si sostituisca dapprincipio all'oppio sospeso un altro narcotico, per esempio giusquiamo od estratto di canape indica, somministrato in acquavite diluita; quando l'ammalato comincia a mangiare di più, si può considerare convalescente dal meconismo cronico. Le solanacee, ed in ispecie la belladonna, possono anche quì servire come antidoti. OPPENHEIM raccomanda, conformemente a quanto si pratica nell'Oriente, come mezzo curativo di mescolare l'oppio con cera, diminuendo di giorno in giorno la dose del primo, e terminando col prendere semplici pillole di cera. LITTLE ed altri raccomandano di sostituire all'oppio poco a poco la genziana, il calamo aromatico ed altri rimedii amari ed eccitanti. È importantissima la dieta, la quale, come già GILL raccomandò, deve essere esclusivamente carnea, onde più presto ricostituire il deperito organismo, senza costringere d'un tratto lo stomaco ed intestino a digerire grandi quantità di cibo, che non sarebbero tollerate.

Il *Morfinismo moderno* è conseguenza dell'*abuso della morfina per injezioni ipodermiche*, come si pratica specialmente dagli ammalati di ostinate e violente neuralgie o di contratture dolorose, meno spesso per combattere l'insonnio. È incredibile la quantità di morfina che questi morfinisti arrivano a tollerare, e la passione che prendono per questo calmante, da non poter più vivere senza esso. Già OTIS riferisce di una donna, che in quattro anni consumò così circa un chilogrm di morfina: *io stesso* conobbi ammalati che per molti anni di seguito ne consumavano fino a $^1/_2$ grm. e più al giorno per injezioni sottocutanee. Nei morfinisti si osservano pure di solito il progressivo dimagramento, la crescente apatia, la finale imbecillità; è frequente la stitichezza ed infine anche l'insonnio e non di rado sopravvengono *neuralgie e contratture dolorose*, che, benchè originate dal morfinismo, pure interpretate in altra maniera, sogliono spingere l'ammalato a sempre maggior abuso di morfina. — Anche il morfinismo non si può di solito curare mediante la sottrazione repentina della morfina, ma bensì mediante una progressiva diminuzione della dose: bisogna injettare soluzioni sempre più diluite, senza però far sapere all'ammalato, che si è diminuita la dose della morfina, fino ad arrivare ad injettarsi semplice acqua distillata. Contemporaneamente si faccia una buona cura roborante in ispecie dietetica ed igienica (vitto animale, buon vino e caffè, molto moto all'aria, cambiamento d'aria, idroterapia ecc.), e si tenti l' uso della canape o della cocaina.

Quanto alle *dosi tossiche*, capaci di produrre un *avvelenamento acuto* in individui non abituati, la *dose letale* dell'*oppio per adulti* è di 1-2 grammi, e della *morfina* di 6-10 centigrammi. Ma BABINGTON vide un grave avvelenamento già dopo 30 centig. di polvere di Dover, corrispondente a 3 centig. d'oppio, e CHRISTISON dopo $^1/_2$ grm. di laudano liquido, corrispondente a 3-4 centig. di oppio, e SHARKEY vide morire un individuo dopo soli 10 centig. di estratto d'oppio. Così anche KELSO osservò gravi sintomi d'avvelenamento dopo soli 3 centig. di morfina presi internamente e BONNET e TROUSSEAU dopo soli 2 centig. injettati sotto la cute e dopo 6 centig. applicati endermaticamente. Specialmente pericolosi sono l'oppio e la morfina per i *bambini*, e tanto più quanto più questi sono piccoli. Bambini fino a 5 anni muojono non di rado dopo dosi di 1-2 centig. di oppio o di 5 millg. di morfina. Bambini sotto sei mesi possono dormire per 36 ore dopo soli 3 millig. di un sale di morfina, ed EDWARDS vide morire un bambino dell'età di 14 giorni dopo una quantità di tintura d'oppio benzoica contenente $^3/_4$ di milligrm. di oppio, SMIDT un altro un pò più grande dopo una quantità di sciroppo di diacodio corrispondente a 3 milligram. di oppio, benchè ve ne abbiano di quelli che anche dopo 6 centig. di oppio si rimettono ancora. È regola importantissima, che ai poppanti non si diano oppiati se non colla massima cautela, come consiglia HUSEMANN; anzi io sconsiglio in generale l'uso degli oppiati in bambini sotto un anno.

§ 584. — **Uso terapeutico degli oppiati.**

I preparati dell'oppio medesimo od i singoli componenti dell'oppio, specialmente la morfina, codeìna e narceina, si usano finora promiscuamente negli stessi casi e per le identiche indicazioni, quasi gli uni fossero succedanei degli altri. Ciò non è completamente giusto, benchè si debba in pratica ricorrere di solito a quest'espediente, per la semplice cagione, che l'organismo si abitua agli oppiati ed a molti componenti dell'oppio anche se dati in dose rapidamente crescente, con una facilità ancora maggiore che a qualunque altro narcotico, per cui diventa assolutamente necessario cambiare il rimedio, se si vuole ottenere lo stesso effetto. Per questi motivi crediamo ancor noi di enumerare in questo paragrafo i casi in cui si possono adoprare tanto i preparati dell'oppio stesso, quanto i suoi singoli componenti, ma per un altro paragrafo ci riserviamo di accennare le indicazioni particolari dei singoli oppiati. Solo si può dire in generale che le *indicazioni terapeutiche dell'oppio coincidono quasi completamente con quelle della morfina*, e che anzi quest'ultima nella maggior parte dei casi è anche *preferibile* al primo.

Gli oppiati *più o meno tutti*, e specialmente i *sali di morfina*, riescono tanto *internamente* quanto *esternamente*, e la morfina in ispecie anche per *injezione ipodermica*, di grande vantaggio nei seguenti casi o per le seguenti indicazioni:

A. Come rimedii *calmanti;* è importante ricordarsi in proposito che, come già altrove dicemmo, *calmare* non vuol *dire deprimere*, e che sovente si può calmare anche *eccitando*. Fra gli oppiati noi abbiamo dei rimedii che agiscono distintamente come deprimenti, per esempio la narceina, la morfina, ecc.; ma altri preparati, contenenti anche delle sostanze eccitanti, possono spiegare, almeno *in principio,* pure un transitorio effetto esaltante, e ciò vale in ispecie dell'oppio stesso, ed in generale delle sue tinture spiritose, sopratutto della tintura crocata. La parola « calmare » si deve riferire ad un *effetto finale*, ma non al *modo d'azione fisiologica*, in cui quell'effetto si ottiene. Una neuralgia per esempio prodotta da mancanza o diminuzione dello stimolo fisiologicamente necessario al nervo; convulsioni dipendenti dal dissanguamento e quindi dall'eccitamento per sottrazione del sangue, dell'ossigeno, ecc. ai nervi dei muscoli, possono ammansarsi per un potente sedativo che assopisce addirittura la eccitabilità nervea, così bene come per un eccitante che sostituisce allo stimolo fisiologico un altro stimolo artificiale. Senza questo modo di considerare l'effetto calmante dei rimedii più disparati, la terapeutica sarebbe piena di apparenti contradizioni. — Come calmanti gli oppiati giovano a scopo *anodino* ed *antispasmodico*, e si distinguono dagli eccitanti veri perciò che non giovano mai anche come antiparalitici. Si noti però che l'effetto anodino ed antispasmodico degli oppiati è d'ordinario solo *palliativo,* non veramente curativo, ad eccezione di quei casi

in cui si può contemporaneamente amuovere la causa della malattia, ed in cui la maggior parte dei fenomeni morbosi, anzi potrebbe dirsi, il carattere stesso dell'affezione, dipende dal perturbamento dell'innervazione (come ciò vale per la colica saturnina). — Come calmanti gli oppiati sono di giovamento nei seguenti casi:

1.° Nelle *neuralgie* ed *iperestesie*, in ispecie nella *gastralgia* ed *enteralgia*, ma anche nella *prosopalgia*, *odontalgia*, *neuralgia intercostale* (anche quella dell'erpete zostere), *brachialgia* ed *ischialgia*, quando sono idiopatiche, meno in quelle neuralgie che sono fenomeno dell'isterismo (dove, come contro l'eretismo nervoso, giovano maggiormente i veri eccitanti) o che provengono da affezioni centrali o da periostiti dei fori ossei per cui passano i nervi. Solo se gli oppiati si dànno fino all'assopimento della coscienza di sè, essi giovano necessariamente contro tutte le neuralgie possibili, però solamente finchè duri la narcosi, e s'intende che questi tentativi, oltre di essere pericolosi, non si possono nemmeno ripetere più volte. Contro tutte le neuralgie, però, è preferibile all'uso interno della morfina quello per *injezioni ipodermiche*, le quali agiscono spesso rapidamente calmando per il pronto assorbimento nel sangue e la influenza sui centri della percezione: come è preferibile per *scopo veramente terapeutico*, cioè per preservare dal ritorno della neuralgia, la *applicazione endermatica della morfina*, sparsa mattina e sera su 2-4 piaghette di piccoli vescicantini applicati contemporaneamente sui 2-4 punti più dolenti, col quale metodo la morfina continuamente assorbita riesce a diminuire poco a poco la sopraeccitabilità dei nervi dolenti.

Anche contro l'*emicrania* giova la morfina, ma meno internamente che per injezioni sottocutanee (von Graefe, Saemann, Pletzer) od *aspirando nel naso* una soluzione di morfina nell'acqua di lauroceraso (Jung). Contro la *cefalea* comune, invece, l'oppio e la morfina non sogliono giovare nulla, e fra i componenti dell'oppio il più raccomandabile in proposito sarebbe forse la narceina.

2.° Nel *dolore flogistico*, che quantunque prodotto da infiammazioni di un tessuto, pure è dovuto sempre ai nervi di questo tessuto. Vi hanno casi di *pleurite secca* e di *pneumonite* (con pleurite secca), come pure di *pericardite*, *peritonite* e *reumartrite acuta* (Bally, Lesieur, Sander, Erlenmeyer), in cui i cataplasmi e le mignatte giovano a nulla, mentre dosi ripetute di oppio o di morfina, internamente, o meglio ipodermicamente usata, calmano il dolore molesto, e con ciò diminuiscono pure i fenomeni riflessi minacciosi, dovuti al violento dolore, come sarebbero, secondo i casi, la dispnea, la tosse, il cardiopalmo, l'agripnia, le vomiturizioni, il vomito, ecc. — Di speciale importanza è l'injezione sottocutanea della morfina nella *meningite cerebro-spinale epidemica*, dove non calma solo i dolori neuralgici, ma anche le scosse e contrazioni spasmodiche, e dove sembra a me di avere perfino una buona influenza sul corso della malattia, avendo io visto spesso cominciare un deciso miglioramento generale poco dopo cominciate le injezioni ipodermiche in casi, in cui l'eccitamento eccessivo minacciava di esaurire le forze dell'infermo. — La stessa febbre, in quanto che i singoli fenomeni febbrili possono essere accre-

sciuti dall'eccitamento eccessivo dei nervi dolenti, come avviene in ispecie in individui molto nervosi, può diminuire dopo gli oppiati, specialmente dopo la narceina e la morfina, che non sogliono aumentare da sè la temperatura e la frequenza di polso e delle respirazioni, ed a ciò si riferisce, crediamo noi, tutta la virtù *antipiretica* da alcuni attribuita agli oppiati, e da altri giustamente negata. — Anche i dolori acuti della *gotta* diminuiscono spesso dopo l'oppio, benchè CULLEN e GARROD ritengano l'oppio controindicato nei parossismi gottosi acuti. — Quanto ai dolori prodotti da *ulcerazioni*, gli oppiati presi internamente giovano pure in generale, ma relativamente poco, se l'ulcera è lontana dal luogo dell'applicazione; perciò si può sperarne molto solo nelle ulceri laringo-tracheali, e moltissimo in quelle dello stomaco e degli intestini; contro gli accessi dolorosissimi dell'*ulcera perforante* dello stomaco, esofago o duodeno, non v' hanno certamente rimedii preferibili agli oppiati, sopratutto alla morfina, come mi sono potuto persuadere molte volte. Anche i *dolori dei neoplasmi* vengono mitigati dalle injezioni ipodermiche della morfina. — Necessarii diventano pure gli oppiacei, specialmente la morfina, contro i dolori prodotti dall'*ingestione di sostanze troppo acri*, in ispecie dall'abuso di drastici forti, di cubebe, di scilla, ecc., in dose eccessiva, di senape, pepe, peperoni, ecc., mangiati in quantità troppo grandi, e così via, o prodotti da *avvelenamenti per sostanze cauterizzanti*, in ispecie acidi minerali (come il solforico, nitrico, ecc.), tartaro stibiato, sublimato corrosivo, arsenico, ecc., ne' quali casi, però, si dà l'oppio solo dopo aver eliminato sufficientemente il veleno preso per il vomito, per la pompa gastrica, ecc., così pure contro i *fenomeni renali da avvelenamento per cantaridi*, o da abuso di *olio di trementina*, di varii *balsamici*, ecc. È pure noto che si suole aggiungere dell'oppio al sublimato e ad altri mercuriali, onde renderli più tollerabili nelle cure lunghe. Negli *esantemi acuti* gli oppiacei si usano pure con vantaggio contro l'eccessivo *prurito*, specialmente nel vajuolo, nel morbillo, nell'eczema acuto, ecc. — Anche per produrre *l'anestesia locale a scopo chirurgico*, in piccole operazioni, si sono usate le injezioni ipodermiche di morfina, da SEMELEDER e da EULENBURG avanti la cauterizzazione colla pietra infernale, o col ferro rovente, da WALKER e RAVOTH avanti la taxis delle ernie, da ZÜLZER e JAROTZKI avanti l'operazione dell'unghia incarnata ed avanti la fasciatura compressiva dello scroto nella epididimite, da BRICHETEAU avanti l'applicazione di vescicanti. Per anestetizzare localmente la laringe si può usare la morfina sola od unita col cloroformio (HUSEMANN).

3.° Nella *sete eccessiva* (*polidipsia*), per cui riesce talvolta utile nel *diabete insipido* e dovunque importi diminuire la sete. Nel *diabete insipido* la polidipsia come fenomeno nervoso è sovente il fatto primario, da cui dipendono la poliuria straordinaria e tutti gli altri fenomeni. Se talvolta questi ammalati dimagrano, non è che sia accresciuta in loro eccessivamente la combustione degli albuminati introdotti e non ancora assimilati, come nel diabete mellito; ma la continuamente accresciuta corrente di acqua che attraversa i tessuti, accelera il ricambio, accresce il

consumo dei tessuti stessi, *affretta la eliminazione dei prodotti della combustione*, per cui può darsi talvolta, che per altre complicazioni la produzione, che di solito nel diabete insipido compensa completamente il consumo, non arrivi a sostenere tutta la combustione. Combattendo in tal caso la polidipsia coll'oppio o colla morfina, si può talvolta impedire il deperimento dell'organismo; solo non si dimentichi, che nei casi in cui l'uso dell'oppio diventa necessario per troppo lungo tempo od in dose troppo grande, si hanno gli inconvenienti dell'opiofagia, che sono in generale molto maggiori di quelli del diabete insipido stesso, giacchè con questa malattia si può godere florida salute, se si può mangiare a sufficienza.

4.° Nelle *affezioni spastiche riflesse dei muscoli involontarii*, specialmente nel *gastrospasmo*, nella *colica saturnina*, nel *tenesmo dell'ano*, nella *colica calcolosa dei condotti epatici,* nella *colica renale,* nell'*urocistospasmo,* nella *colica uterina* (anche se mestruale), ecc. In molti di questi casi sogliono aver luogo contemporaneamente *dolori atroci.*

Qualche volta, come nella *calcolosi biliare* e *renale*, il dolore è prodotto dall'irritazione de' nervi per il calcolo soffermato e fornito di spigoli acuti, ed allora è esso che produce secondariamente, come fenomeno riflesso, lo spasmo violento, il quale di nuovo accrescendo la difficoltà dell'avanzamento del calcolo, accresce il dolore per la dilatazione eccessiva al di sopra dell'ostacolo, venendone stirati eccessivamente i nervi; altre volte lo spasmo è prodotto da qualche altro irritamento, ed allora esso medesimo desta secondariamente forti dolori, parte per la contrazione violenta medesima delle fibre muscolari, e parte per la ritenzione d'un contenuto che dovrebbe avanzare, e per la risultante dilatazione eccessiva, fino allo stiramento dei nervi, al di sopra della porzione convulsivamente ristretta od occlusa. In questi casi gli oppiati leniscono in primo luogo il dolore stesso per la loro virtù anodina, e dove lo spasmo è secondario al dolore, lo aboliscono, perchè *cessante causa cessat effectus;* in secondo luogo rilasciano direttamente anche le fibre muscolari gagliardemente contratte, e con ciò favoriscono, o rendono almeno possibile, l'avanzamento del contenuto stagnante e così tolgono anche la causa del dolore, la dilatazione eccessiva al di sopra dello spasmo. In questo modo gli oppiacei, e specialmente i sali di morfina, e più per injezione ipodermica, che per bocca, riescono utili contro il dolore e lo spasmo negli ureteri o nei condotti biliari occlusi da calcoli, dei quali favoriscono pure la discesa nella vescica o nel duodeno, per cui possono considerarsi anche come mezzi curativi di questi stati morbosi, che possono restar guariti, se non seguono altri calcoli. Per parte mia accresco di molto il valore rispettivo della morfina, unendole la belladonna.

In modo analogo gli oppiati, coprostitici di solito, promuovono invece nella *colica saturnina* le evacuazioni alvine, spesso anche senza la successiva somministrazione di altri purganti, come già notarono Tanquerel, Bricheteau e Jaksch, e come io stesso vidi molte volte, e come ogni anno sto mostrando anche nella mia clinica di Napoli. Nella *colica flatulenta* invece, dove l'oppio è pure lodato da Marshall, assieme a cloroformio, l'oppio accrescendo la stitichezza, nuoce anzichè

giovare; al più mitiga i dolori momentaneamente che presto ritornano più forti, se non si ottiene con altri mezzi l'evacuazione. — Come l'oppio giova contro la colica saturnina, così anche la morfina, ma non tanto se usata per bocca quanto se applicata ipodermicamente (VAN GENNS, HERMANN). — Abolendo lo spasmo primario, gli oppiati vincono anche il dolore della *colica uterina*, del *gastrospasmo*, dell'*urocistopasmo* e così via dicendo. Si vanta pure molto utile l'injezione ipodermica di morfina nelle *doglie spastiche delle partorienti* e ne' *morsi uterini dopo il parto;* è però da notarsi che l'oppio è stato giudicato in questi casi inefficace da SEYFERT.

Gli oppiati giovano alquanto anche (e credo solo diminuendo la sensibilità esagerata della mucosa respiratoria) contro il *broncospasmo* (asma puramente nervoso), ed il *laringospasmo* (spasmo glottideo), dove possono naturalmente abolire anche la secondaria dispnea ed afonia. Se ne fa uso anche nella *pertosse*, dove però, oltre di essere pericolosi ai bambini, non giovano nulla.

Si usano perfino nel *cardiopalmo nervoso* e nell'*angina pectoris*, nei quali casi però io almeno non ne vidi alcun effetto.

5.° Nelle *convulsioni parziali* e *generali* dei *muscoli volontarii*, nelle quali gli oppiati agiscono talvolta bene, ma solo se dati in grandi dosi; però qui il loro giovamento è molto più incerto che nelle affezioni dolorose da eccitamento dei nervi sensibili, e non è mai che palliativo, riguardando cioè il parossismo in corso. Si usarono specialmente contro il *tetano* ed il *trismo* dove le dosi grandissime sembrano aver vinto qualche volta lo spasmo e salvata la vita, specialmente nel tetano traumatico e reumatico, e ciò vale anche per le convulsioni tetaniche da *avvelenamento per stricnina*, ma non anche contro quelle da *idrofobia* dove non giovano che assopendo il paziente, e dunque si adoprano più per carità che ad altro scopo. È utile somministrare alternando anche del caffè nero, per prevenire gli inconvenienti dell'avvelenamento da oppio. Nel *trismo de' neonati* si vantava la morfina per injezioni ipodermiche, che però in un neonato non potrebbero che accelerare l'esito totale: EULENBURG infatti le sperimentò con insuccesso. — Si usarono ancora nell'*isterismo*, dove il loro vantaggio però è molto dubbioso; al più gli accessi sembrano diventare più rari e più deboli, e cosa simile si può dire puranco dell'*epilessia* e dell'*eclampsia delle partorienti*, dove però giovano talvolta le injezioni ipodermiche di morfina. Nessun vantaggio reale ne ho potuto constatare nella *corea*, la cui durata ne doveva venire diminuita. Nulla giovano gli oppiacei ne' *tremori convulsivi*, ne' *tremori della sclerosi*, ed in quelli della *paralisi agitante*. Gli oppiati, e specialmente la morfina, si vantavano anche contro le *convulsioni così dette anemiche* ed *ammoniemiche* (SCANZONI, WHITTLER, LOOMIS, FLINT) della nefrite, benchè altre volte si sia creduto l'oppio controindicato in tutti i casi di ritenzione delle orine ne' reni.

Giovano gli oppiati anche negli *spasmi periferici;* in ispecie sono utili le injezioni ipodermiche di morfina nel *blefarospasmo* lungo il nervo sopraorbitale (v. GRAEFE), negli *spasmi facciali* (ERLENMEYER, SCHIR-

MER), nella *balbuzie spasmodica* (SAEMANN), nei *miospasmi* de' moccichini d'amputazione (EULENBURG), ecc.

6.° Nelle *psicopatie con esaltazione,* specialmente contro la così detta *pena precordiale*, meno contro il *delirio vivace*, *furibondo*, e contro gli *accessi maniaci,* ne' quali si deve essere oltreciò molto cauti, perchè gli oppiati possono promuovere in questi casi l'apoplessia cerebrale o produrre un avvelenamento letale, tanto più che in questi ammalati non si avvertono i principii dell'intossicazione, e la frequente mancanza d'effetto spinge a somministrare dosi eccessivamente grandi. L'oppio diventa però necessario là dove una manìa furibonda minaccia l'esaurimento delle forze per eccessivo eccitamento nerveo e lavoro muscolare. ENGELKEN è stato colle sue pubblicazioni del 1851 il principale restauratore della fama degli oppiacei nelle psicosi. Secondo ALBERS l'oppio e le sue tinture sarebbero di speciale vantaggio nelle psicopatie con eretismo nervoso generale e sopratutto con iperestesia ed irritabilità del cervello, dipendenti da abusi in Venere ed in Bacco, da eccessive perdite, o da sopraffaticamenti mentali, purchè non vi sia stasi venosa nel cervello. LEIDERSDORF trovò l'oppio utile ne' principii delle alienazioni mentali, e MICHÉA ne vanta 25 guarigioni sopra 51 casi di varie psicopatie. Anche SCHUBERT, ERLENMEYER, L. MEYER, GUISLAIN che preferisce la morfina, ed altri molti si lodano dei vantaggi dell'oppio nelle varie psicopatie. Si usano in questi casi due volte al giorno 5 centig. di oppio puro, che poco a poco si spingono fino a 20-40 centigm. per giorno, dose che si continua per più settimane. Dopo ciò i fatti nervosi diminuiscono ed in molti casi si ottiene entro pochi mesi perfino completa guarigione. Non tutti però ebbero ugualmente felici effetti dall'oppio. Così FLEMMING lo vide seguito solo da un transitorio eccitamento febbrile, e SEIFERT da notevole prostrazione delle forze e stanchezza generale. I migliori effetti si ebbero ne' *casi recenti di melanconia acuta* e nelle *psicosi puerperali.* Invece nella melanconia con stupore e nella manìa furiosa e nella manìa ilare l'oppio non giova a nulla ugualmente. Nelle *psicopatie delle isteriche*, come pure nelle *fissazioni degl'ipocondriaci*, l'oppio di solito non è tollerato e riesce nocivo, nelle prime promuovendo facilmente ancor maggiore esaltazione, e nei secondi, cagionando stitichezza ed accrescendo così le molestie provenienti dalla coprostasi, frequentissima compagna dell'ipocondriasi.

Del resto anche nella melanconia acuta, come nella cronica, non sono troppo rari gli insuccessi di ogni cura (REISSNER).

7.° Nel *delirio tremante dei bevoni*, dove le grandi dosi d'oppio (in ispecie assieme a ginnastica muscolare sforzata, facendo camminare l'ammalato frettolosamente all'aria aperta, come io feci, sostenuto dalle braccia di due robusti infermieri) riescono di sommo vantaggio, e ci vuole prudenza solo ne' casi, dove l'injezione dei bulbi, il cupo rossore della faccia ed il battere forte delle carotidi indica stasi venosa nel cranio, la quale si deve combattere prima con cataplasmi freddi, e dove il delirio è troppo furibondo (mania de' bevoni), con una forte doccia fredda applicata mercè un tubo mobile, per seguire i movimenti dell'in-

fermo. — Pereira diede l'oppio ai bevoni di professione come surrogato inebbriante degli spiritosi; esso può riuscire utile in proposito, purchè l'ammalato non lasci un vizio per prenderne un altro ancora più condannabile. — In tutti i casi di delirium tremens è necessario dare l'oppio fin dapprincipio in dosi piuttosto grandi: le piccole aumentano d'ordinario l'eccitamento degli ammalati.

8.° Ne' *delirii della febbre* all'acme di malattie acute, e specialmente nel *tifo* (Drasche), dove una volta gli oppiacei erano ingiustamente troppo temuti, mentre in ispecie la morfina vi può recare grandi vantaggi contro i delirii e contro l'insonnio e contro tutti gli altri fenomeni dell'eccessivo eccitamento (non di rado perfino contro i sussulti di tendini e contro i tremori).

9.° Nelle varie *malattie degli organi respiratorii*, dove si tratta di vincere non solo l'insonnio ed il dolore molesto, resistente ai cataplasmi, agli unguenti d'oppio, alle mignatte, ma anche di assopire il prurito laringo-tracheale, l'eccitamento della tosse e la sensazione della subbjettiva dispnea, e di rendere la tosse stessa meno frequente e meno faticosa e di diminuire possibilmente anche la secrezione bronchiale. In questo senso gli oppiati possono tornare utili nella *pleurite*, *pneumonite*, *enfisema*, *pneumotorace*, ecc.; in ispecie nella *tubercolosi* polmonare diventano spesso indispensabili per procurare al tormentato infermo qualche minuto di riposo, o per favorire durante un'*emottoe* la formazione d'un buon trombo, sopprimendo la tosse, i cui sforzi sosterrebbero l'emorragia. Nei *bronco-catarri cronici subacuti*, e spesso anche negli *acuti*, gli oppiati possono abbreviare la malattia, parte diminuendo la secrezione bronchiale, e parte diminuendo la stizza e quindi rendendo più rara la tosse, e risparmiando con ciò alla mucosa quelli irritamenti violenti, che, prodotti dall'accumulo di secreto, ne aumentano o sostengono la secrezione continua e con ciò il processo catarrale. Si badi soltanto che non v'abbia difficile espettorazione o troppa secrezione di muco od idrorrea (edema) polmonare, ne' quali casi gli oppiati calmando la tosse nuocerebbero, benchè in questi casi l'espettorazione è necessaria, per impedire, che l'infermo « si anneghi » ne' proprii secreti delle vie aeree: cosa su cui Traube, Nothnagel ed *io stesso* insistemmo sempre. — Nell'*asma vero de' bronchi* le injezioni ipodermiche di morfina recano grande vantaggio, ma nel molto più frequente *asma riflesso della broncostenosi catarrale diffusa* nè la morfina nè altri oppiacei possono soddisfare allo scopo, salvo che per *eccessiva sensibilità* dell'individuo l'asma riflesso avvenga quando la stenosi bronchiale non sia arrivata ancora al grado da doverlo provocare essa medesima direttamente. — Contro la *pertosse* gli oppiacei tutti, inclusa la morfina (la cui amministrazione poi, specialmente nei bambini, richiede massima cautela), non possono nulla, ciò che fu già notato nel 1829 da Meyer.

B. Come *rimedii inebbrianti* riescono utili gli oppiati rispettivi:

10.° Nella *ipocondriasi* e nella *melanconia cronica* dove ne fece

uso Seymour e dove infatti l'oppio puro e la narcotina possono avere un favorevole effetto , benchè solo per breve tempo, ridonando all'animo tetro il piacere della vita. Si badi però che l'ammalato non diventi stitico , nel quale caso l'oppio gli nuocerebbe o si dovrebbe provvedere con altri mezzi alla defecazione. Per parte mia preferisco in questi casi agli oppiacei i preparati della belladonna , quando si richiede un calmante narcotico, ed il vino che « *lætificat cor hominum* », quando si richiede piuttosto , come di solito, un eccitante inebbriante, ed anche il cognac e perfino la birra, tutti insomma gli alcoolici, che possono tutti essere buoni a lietificare. Nell'ipocondriasi la ebbrezza alcoolica — vulgo la ubbriachezza per vino o birra —, purchè con amore e serietà di medico diretta , sorvegliata e temperata , e purchè non si tratti di individuo astemio , può riuscire perfino un mezzo terapeutico: s'intende sempre , nelle mani di un medico amico e coscienzioso.

C. Come *ipnotici* (*sonniferi*) giovano i preparati dell'oppio in generale, e specialmente ancora la morfina, narceina e codeina:

11.° Nell'*insonnio ostinato*, da qualsiasi causa dipenda, dove l'oppio (e meglio la morfina) non agisce solo come sintomatico palliativo, ma come un vero sintomatico iatrico, inquantochè conciliando il sonno, procura all'organismo il necessario riposo senza cui s'esaurirebbero le forze e mancherebbe forse la vita stessa. Nella *mania*, nel *delirio dei bevoni*, nella *corea troppo violenta* che impedisce l'addormentarsi, gli ipnotici sono richiesti talvolta in gran dose per assicurare la continuazione della vita od almeno per prevenire un deperimento nutritizio troppo grave dell'organismo in generale, ed un grave esaurimento del sistema nervoso in ispecie. — Nella *tubercolosi*, dove gli oppiati in genere sono controindicati, perchè sono ostili alla nutrizione dell'organismo, e quindi favoriscono i progressi della malattia , essi diventano spesso necessarii per l'agripnia, continuando la quale l'organismo si esaurirebbe ancora più presto — ed inoltre si devono sovente, ed in dosi generose, somministrare dal medico pietoso negli ultimi stadii della crudele malattia, *euthanasiæ gratia.* — Lo stesso vale per il *carcinoma*, che assai spesso è accompagnato da insonnio, anche se è indolente (il che vale specialmente per il cancro gastrico ed epatico) ed il quale altre volte tormenta l'ammalato all'estremo per i forti dolori che bisogna per misericordia sopire. — Per fino nell'*ileotifo* e *dermotifo*, come pure nel *vajuolo*, nel *morbillo*, nella *scarlattina*, nella *piemia*, nella *meningite cerebro-spinale*, ed in altre malattie d'infezione acuta, l'oppio può diventare necessario (qualora non v'abbia stasi venosa entro il cranio) , per combattere l'insonnio, che, aggiunto alla febbre consumante, minaccerebbe più presto l'esaurimento organico; sempre però *si risparmii l'oppio in queste malattie più che si possa.*

Notisi pure, che nelle malattie febbrili in generale, e sopratutto in quelle, in cui l'insonnio è conseguenza di un'esagerazione della sensibilità, come specialmente di dolore, gli oppiacei , e anzitutto la morfina, sono di gran lunga preferibili al cloralio.

D. Come *coprostitici* giovano gli oppiati e l'oppio co' suoi preparati galenici più della morfina e degli altri alcaloidi, diminuendo la secrezione gastro-enterica, e sopra tutto *favorendo la immobilità intestinale*:

12.° Nella *gastroenterite catarrale*, e più ancora nella *diarrea per semplice catarro intestinale*. In questi casi l'oppio giova, nelle piccole dosi in ispecie, come antifermentativo debole, ritardando non solo le fermentazioni anormali, degli ingesti, ma specialmente anche trattenendo gli ingesti più a lungo per il ritardato moto peristaltico, e lasciando così tempo al succo gastrico ed enterico già segregato, di agire sui medesimi; oltrecciò nelle piccole dosi non impedisce ancora la secrezione dei succhi digerenti. Là dove l'irritazione catarrale ha già prodotto un'abbondante secrezione mucosa e sierosa, da provocare veramente diarrea, gli oppiati sono richiesti in dosi maggiori, e queste agiscono senza dubbio impedendo la secrezione eccessiva. Io curo ogni diarrea recente in breve tempo, aggiungendo la tintura crocata d'oppio, se la diarrea è recente e fermentativa, ad infusioni od acque aromatiche (infusioni di menta, melissa, o calamo aromatico, se la diarrea è accompagnata da semplice inappetenza, e di fiori di camomilla, se vi hanno intensi dolori viscerali, ed acque di semi d'anice o di finocchio, quando si tratta anche di molto sviluppo d'aria, meteorismo, rutti e flati), ed aggiungendola, se la diarrea è più durevole e se vi ha sospetto di ulceri catarrali, a delle medicine mucilaginose, per esempio, semplici soluzioni gommose, o decozioni mucilaginose (per es. di gomma dragante o di salep) o decozioni amaro-mucilaginose che in pari tempo sono involgenti ed antifermentative (come quelle della radice di colombo); oppure aggiungendo finalmente degli oppiati (per esempio oppio puro, estratto acquoso d'oppio, acetato di morfina) a decozioni o polveri astringenti (decozione di radice di ratania, polvere di acido tannico, ecc.). Devo in questo luogo fare le mie meraviglie che molti medici credono ancora più utile di prolungare la diarrea catarrale o fermentativa con purganti oleosi o salini o con tamarindi, i quali ultimi, in ispecie, favoriscono perfino, sino ad un certo punto, la fermentazione anormale, soggiacendo essi medesimi alla fermentazione, e devo assicurare invece, che il metodo più spiccio, per liberarsi da una diarrea catarrale o fermentativa, è quello di usare largamente l'oppio. Anzi là dove si è sicuri, non trattarsi ancora di un catarro inveterato, ma di un catarro nascente da una semplice fermentazione anormale, non v'ha cosa migliore degli alcoolici uniti ad oppio, ed io stesso tronco in brevissimo tempo queste diarree nascenti (e lo faccio sempre anche su di me medesimo) con un bicchierino di cognac avvalorato di laudano liquido, che io nel caso di bisogno ripeto più volte al giorno diminuendo però successivamente la dose del laudano. S'intende poi che quando il catarro risiede piuttosto nelle anse inferiori del colon, i clisteri d'amido oppiati sono preferibili all'uso interno dell'oppio, e di efficacia specialmente sorprendente è in questi casi la enteroclisi tannica laudanizzata. — Solo nelle *diarree sintomatiche e consecutive di una reale coprostasi*, dove il soggiorno prolungato delle feci per l'irritazione

meccanica, per quella chimica (da avanzata putrefazione) può aumentare la secrezione mucosa dell'intestino e provocare delle diarree alternante colla stitichezza, gli oppiacei sono assolutamente controindicati, e giovano invece i purganti.

Anche nella *diarrea fermentativa dei fanciulli,* bisogna spesso aggiungere l'oppio agli antacidi, ma qui si sia molto cauti nel suo uso, e lo si eviti finchè si possa, perchè i bambini in generale tollerano assai male gli oppiati.

13.° Nella *dissenteria cruposa, difterica, ulcerosa,* quando non vi ha coprostasi con feci dure nelle porzioni soprapposte alla sede della dissenteria; però gli oppiacei giovano anche in questi casi, quando si è premessa a loro una cura purgante ragionevole (per esempio con calomelano, oppure con una emulsione oleosa di olio di ricino, e se è necessario anche la infusione di foglie di senna emulsionata con olio di ricino). L'oppio, in ispece unito a mucilaginosi (decozioni di radice di salep, di radice di colombo, ecc.) che involgano le ulceri dissenteriche, giova contro la diarrea e contro i dolori viscerali, specialmente anche contro il tenesmo, e favorisce perfino la guarigione del processo dissenterico stesso; inquantochè diminuisce la secrezione acre, impedisce l'avanzamento delle feci che agirebbero irritando sulla località ammalata, e procura all'ansa intestinale la necessaria immobilità, il riposo senza cui non guarirebbe. — Secondo CHRISTISON, sarebbero da raccomandarsi nella dissenteria delle dosi grandi d'oppio, fino ad 1—1$^1/_2$ grammi per giorno, consiglio che però non è da seguirsi. È utile invece alternare in questa malattia l'oppio con dosi non piccole di calomelano. Grande prostrazione delle forze, con adinamia minacciante del cuore, contraindica gli oppiacei in ogni caso di dissenteria. — WUNDERLICH usa l'oppio anche contro la dissenteria con sintomi nervosi spiccati (così detta dissenteria tifosa degli antichi).

Io stesso usava pure nella dissenteria sempre l'oppio ed il calomelano internamente, ma da più anni ho trovato immensamente superiore il metodo dell'enteroclisi tannica gommata laudanizzata, combinata coll'uso interno del calomelano o dei purganti oleosi.

14.° Nel *cholera asiatico* ed in quello *sporadico,* dove io ottenni certamente grandi vantaggi dall'alcool unito ad oppio nella mia *cura del cholera incipiente,* che fu da me già con maggior dettaglio esposta nel vol. II. a pag. 35. Qui mi limito a raccomandarla come quella che, *fra le cure interne,* ritengo assolutamente per la migliore a malattia *incipiente,* sopratutto finchè si è allo stadio della diarrea premonitoria o di quella cholerosa. Ciò non toglie, però, che immensamente superiore resta sempre nel cholera incipiente la enteroclisi tannica calda, unico mezzo finora, da cui si può aspettarsi in quasi tutti i casi l'aborto del cholera.

Se alcuni sperimenti moderni fanno credere, che l'oppio, diminuendo la resistenza organica, possa perfino favorire lo sviluppo del cholera, così che cavie e conigli trattati coll'oppio più facilmente soggiacerebbero all'influenza perniciosa del bacillo cholerico, ciò non pare potersi applicare all'uomo: il rallentamento del moto peristaltico esponendo forse i bacilli ad una influenza più lunga dei succhi digerenti, purchè l'oppio non sia

dato in dose tale da diminuire la secrezione di quelli, favorisce forse in questo modo la vittoria dell'organismo sul bacillo in molti casi. Certo è che l'esperienza insegna, che al *principio* del cholera, nella *diarrea premonitoria*, il laudano liquido, assieme in ispecie a sostanze eccitanti che controbilanciano l'azione diminuente dell'oppio sulla secrezione dei succhi digerenti, ed assieme ad un metodo diaforetico esterno (coperte calde, ecc.) è in moltissimi casi coronato da vero successo. Come l'alcool diventa piuttosto nocivo a cholera inoltrato, se la mucosa è in grand'estensione privata dell'epitelio, così anche l'oppio è *controindicato* allorquando minaccia la *paralisi generale*, perchè potrebbe favorire quest'ultima, mentre l'enteroclisi tannica molto calda può, se ripetuta dopo ogni scarica diarroica, ancora salvare, e spesso infatti salva, l'ammalato.

15.° Nella *tubercolosi intestinale*, dove l'oppio giova contro la molesta diarrea, diminuendo la secrezione ed il catarro nella vicinanza delle ulceri tubercolose, e dove io lo soglio unire a mucilaginosi (decozione di salep, colombo, soluzione di gomma arabica, emulsione amigdalina, ecc.); altri lo uniscono ai tannici od a degli essiccanti metallici, specialmente ai saturnini. È vero che la diarrea dei tubercolosi non si vince mai completamente, e spesso non si diminuisce nemmeno la quantità complessiva delle evacuazioni; ma almeno si suole diminuirne il numero, e ciò è molto per un ammalato che è molestato ogni momento dal bisogno di scaricare e che perciò non può sovente nemmeno dormire: non bisogna però dimenticare, che in questi casi l'oppio giova molto di più se applicato in forma dell'enteroclisi assieme all'acido tannico ed alla gomma arabica. — Là dove minaccia la perforazione delle ulceri intestinali tubercolose, l'oppio promuovendo l'immobilità dell'intestino può ritardarla, e fors'anche impedirla, se cioè vi ha una peritonite reattiva che produca nel frattempo delle aderenze.

E. Come semplici *arrestatori dei movimenti intestinali*, gli oppiacei giovano:

16.° Nella *peritonite generale da avvenuta perforazione gastrica od intestinale*, specialmente da *ulcera perforante*, da *ulceri tubercolose, dissenteriche, ileotifose*, ecc., ne' quali casi Volz, Griesinger, Meinel, Hughes ed altri raccomandano gli oppiacei, per ottenere la *immobilità intestinale*, e per evitare così un maggiore versamento nel sacco peritoneale del contenuto gastro-enterico. Nella grande maggioranza de' casi, anzi quasi in tutti, l'ammalato muore poche ore dopo avvenuta la rottura, se questa ebbe luogo nel peritoneo libero; solo se successe in un sacco circoscritto del peritoneo per aderenze di data più vecchia, la peritonite, quantunque minacciosa, può guarire purchè resti limitata; così pure si può ammettere possibile il salvamento, se la rottura è molto piccola e se quindi solo pochissimo materiale (e non contenente germi patogeni) è uscito dagli intestini. L'oppio è pur tuttavia necessario per combattere il dolore violentissimo, ma non se ne aspettino qui in generale altri effetti che quello anodino. In un sol caso d'indubitabile perforazione del-

l'intestino per ulcera ileotifosa vidi seguire la guarigione completa per pronta limitazione della peritonite; ho adoperato molta morfina in questo caso, in piccole dosi spesso ripetute. Bisogna guardarsi dalle dosi troppo grandi di morfina che fanno vomitare; molti perciò preferiscono in questi casi l'oppio. Forse sarebbero qui più utili la narcotina e la narceina.

17.° Contro il *vomito*, in ispecie contro la *iperemesi*, sia di carattere nervoso, o dipendente da gastrite acuta catarrale o cruposa, da emetic dati in dosi troppo grandi (specialmente ipecacuana e tartaro stibiato), da ingesti cauterizzanti (avvelenamento da acido solforico, da arsenico, sublimato, ecc.), da cancro gastrico, da ulcera perforante, da peritonite, pleurite diaframmatica, gravidanza, ecc. In tutti questi casi l'injezione ipodermica di morfina è preferibile agli altri modi di somministrare oppiacei. Molte volte però il nitrato d'argento, il creosoto e la tintura di jodo dati internamente riescono meglio di tutti i narcotici possibili.

18.° Nella *gastrorragia* ed *enterorragia*, pure per ottenere l'immobilità dell'organo, la quale favorisce la formazione del trombo; si accompagnano allora gli oppiacei con altre sostanze emostatiche.

19.° Dopo alcune *operazioni chirurgiche*, specialmente dopo l'allacciatura o cauterizzazione di *varici emorroidali*, dopo l'operazione di *ernie*, non che di *fistole* del retto, della vagina, del colon, ecc., ne' quali casi importa di ritardare per alcun tempo l'avanzamento del contenuto enterico, di diminuire il movimento peristaltico, e sopratutto di impedire i premiti addominali che accompagnerebbero la evacuazione alvina diventata necessaria.

F. Come *antidoti di veleni:* facendo qui astrazione dai casi in cui l'oppio è richiesto solo per un'indicazione sintomatica, come sarebbe per il dolore, il vomito, le convulsioni, ecc. nell'intossicazione da acido solforico, da sublimato, da tartaro emetico, da stricnina, ecc., e prescindendo anche dall'ammissione erronea, che esso giovi diminuendo l'assorbimento del veleno, perchè se il veleno rimane nello stomaco, l'assorbimento suo potrà venir ritardato, ma non impedito (gioverebbe solo contro veleni di assai pronta rieliminazione dall'organismo), gli oppiati si sono constatati utili:

20.° Negli *intossicamenti da veleni solanacei*, sopratutto in quelli dai *midriatici* (*belladonna* ed *atropina*, *stramonio*, *giusquiamo*). Gli oppiati non sono veri antidoti chimici, ma solo sintomatici, vale a dire combattono solo certi effetti pericolosi dei solanacei, come diminuiscono il tetano della stricnina. — Parecchi sono i casi constatati di guarigione ottenuta nell'avvelenamento da solanacei: così TURNER guarì due ragazzi avvelenati da stramonio mercè la tintura d'oppio. REZEK curò felicemente l'avvelenamento da giusquiamo colle injezioni sottocutanee di morfina, LUBELSKI guarì un caso di avvelenamento da atropina colla tintura crocata di oppio. — L'eccitamento prodotto dai solanacei viene di solito calmato presto dagli oppiacei, in ispecie dalla morfina, ma regolarmente si calma anche senza che si fossero dati oppiacei, spontaneamente dopo qualche tempo, e perfino dopo dosi grandi del veleno solanaceo introdotto.

21.° Nell'*avvelenamento da stricnina*, dove giova pure a calmare l'eccitabilità esagerata del midollo spinale ed a deprimerne quindi l'eccessiva attività riflessa.

22.° Nell'*avvelenamento da digitalina* (ERLENMEYER), dove giova talvolta la morfina per injezione sottocutanea.

23.° Nell'*avvelenamento da cloroformio* (EULENBURG), durante lo stadio dell'esaltamento, dove giova l'injezione ipodermica della morfina.

24.° Nelle *cure mercuriali*, dove si vuole ritardare la *salivazione*, specialmente quando si somministra internamente il sublimato, il calomelano od il deutojoduro di mercurio, benchè si debba avvertire in proposito che il ritardo artificiale della salivazione non sia affatto utile all'ammalato, rendendo così più facile il sopraccarico dell'organismo con mercurio e quindi maggiore il pericolo dell'idrargirosi cronica. In nessun modo gli oppiati sono antidoti chimici del mercurio, ed il ritardo della salivazione pare dipenda solo dall'influenza calmante sui nervi sensitivi delle glandole salivari. Che gli oppiati possano diminuire anche la forza caustica del sublimato, come taluni (anche POSNER) empiricamente ammettono, ne dubito molto, perchè non si comprenderebbe quest'azione fortificante locale sui tessuti esposti all'influenza diretta del caustico, e credo che quest'effetto sia solo apparente e si riduca all'ammansamento sintomatico del dolore locale, prodotto dalla cauterizzazione circoscritta.

25.° Nell'*avvelenamento saturnino acuto*, dove l'oppio è il migliore mezzo non solo contro il *dolore* della colica saturnina, ma ancora contro lo *spasmo* degli intestini e delle pareti addominali, e quindi riesce anche a togliere, colla contrazione spastica degli intestini, l'ostacolo all'avanzamento del contenuto enterico, la contrazione fino all'occlusione delle fibre muscolari, e quindi la coprostasi, mentre negli altri individui piuttosto produce od accresce la stitichezza.

Gli oppiati si adoprano inoltre, ma con dubbioso vantaggio:

G. Come *diaforetici;* abbiamo già detto che il sudore dopo alcuni oppiati aumenta, e senza parlare qui della nessuna importanza che può avere il sudore freddo paralitico dopo dosi avvelenanti dell'oppio o dei suoi preparati, basta dire che quella diaforesi, anche se si ottiene sudore caldo, non giovi nulla contro le malattie in cui gli oppiati furono a questo scopo raccomandati. Erano specialmente:

26.° I *catarri acuti* ed il *reumatismo acuto*, dove però il sudore è quasi sempre spontaneo, e se giova nei primi, nel secondo è senza ogni vantaggio, anzi se troppo abbondante, piuttosto nocivo, perchè troppo debilitante. Si preferisce per questa indicazione, quando si crede d'insistervi, agli altri oppiacei la polvere di Dover.

27.° Le *dermopatie acute*, dove l'oppio pure non giova a nulla, ed io stesso non vidi mai dopo il medesimo sudare e migliorare gli ammalati di eczema, psoriasi, lichene, ecc.

28.° Le *malattie d'infezioni esantematiche acute,* come morbillo, scarlattina, vajuolo, dove l'oppio giova al più contro altri sintomi, come

la tosse, il dolore di gola, il prurito, ecc., ma non influisce sulla malattia, nè fa sudare là dove la febbre eccessiva impedisce il sudore o paralizza addirittura la cute: anzi in quest'ultimo caso l'oppio sarebbe soltanto nocivo.

H. Come *mezzi diminuenti la secrezione renale* l'oppio ed i suoi preparati ottengono questo scopo, meno forse influendo sui reni, che diminuendo la sensazione della sete, e quindi minorando anche l'introduzione di liquido nell'organismo. Si vantò in proposito specialmente l'oppio puro:

29.° Contro il *diabete mellito*, nel quale doveva agire come rimedio specifico, e dove fu adoperato già da Pietro Frank, e poi assieme ed alternando con china e bile bovina da Haeser, e con soda bilica da Lange. Cogli encomii rispettivi di Beccaria, di Beretta (1), di Pavy ed anche di Kratschmer, che l'usarono a 10-60 centigrm. al giorno, fanno contrasto i risultati poco favorevoli di Clarus il padre e di Basham, che ne ebbero solo un giovamento sintomatico. Tommasi ed *io stesso* abbiamo constatato a Pavia dopo 1-$1^1/_2$ grm. di oppio al giorno la sorprendente diminuzione della quantità delle orine diabetiche (che osservata pure da Clarus il padre, fu da questi senza dubbio ingiustamente attribuita a semplice ritenzione dell'orina per paralisi della vescica), e coll'analisi quantitativa vi ho potuto dimostrare anche la reale diminuzione del zucchero diabetico e dell'urea. Ma astrazion fatta dalla probabilità che tutto ciò dipenda in gran parte dalla diminuzione della sete, della fame e dell'assorbimento intestinale, gli ammalati non ne hanno alcun vantaggio reale, fuorchè quello sintomatico, di non dover ogni momento bere ed orinare, di sentire meno fame e di poter passare più tranquillamente le notti. Invece, però, si concentra sempre maggiormente il sangue, e perchè s'introduce meno liquido, si essiccano sempre più i tessuti, per cui si accelera soltanto il generale prosciugamento del corpo ed il deperimento nutritizio dell'organismo. Da ciò si comprende che l'oppio, il quale potrà qualche volta tornare utile nel diabete insipido, vale nulla in quello mellito, ed anzi vi è addirittura nocivo, perchè la minore produzione dell'urea dipende più dal minore assorbimento di chilo, che dalla diminuita ossidazione organica, e la minore eliminazione di zucchero per le orine dipende pure unicamente dal diminuito assorbimento intestinale, anzichè da un'influenza favorevole sulla combustione del zucchero nei tessuti. È vero che, come io stesso vidi, gli ammalati per i molti vantaggi sintomatici, che sentono dall'uso dell'oppio dopo essere stati abituati al medesimo, ne desiderano vivamente e con molta insistenza, al pari degli oppiofagi, dopo ogni sospensione la pronta ripresa: ma bisogna assolutamente opporsi a questo desiderio degli ammalati, salvo gli ultimi momenti, in cui l'oppio anche qui potrà essere dato *euthanasiæ gratia*, — ed è veramente obbligo di un medico razionale e coscienzioso, di non provocare mai quel desiderio negli ammalati, di non

(1) *Gazzetta medica italiana*, Lombardia, 1850 N°. 30.

ordinare loro mai quelle dosi d'oppio che ne abbreviano la vita, in ispecie oggi, che sappiamo, essere il diabete mellito accessibile unicamente ad una dieta razionale, rigorosissima ed a lungo continuata.

30.° Contro la *nefrite Brightica cronica*, dove Clarus il padre ne volle aver ottenuto grandi vantaggi ed in un caso, in cui impiegò contemporaneamente la chinina, perfino completa guarigione (?). Non so come potesse agire contro il processo locale nel rene o contro il passaggio dell'albumina nelle orine: forse que' casi erano semplice albuminuria da stasi od ipostasi renale che cessò da sè dopo tolta la causa, od erano nefriti recenti che guarirono da sè, come tante volte riesce.

I. Come *mezzi desinfettanti* ed *antidiscrasici* si vollero vantare gli oppiati, e sopratutto l'oppio stesso:

31.° Nella *sifilide costituzionale*, dove ne fece grandi elogi Michaelis ritenendovi l'oppio come rimedio diretto, mentre giova proprio a nulla; solo contro le *neuralgie sifilitiche* ed i *dolori dei tofi ossei* il medesimo torna utile come eccellente anodino palliativo che agisce per il momento.

32.° Nell'*infezione intensa* ed *acutissima da malaria*, e specialmente contro i *parossismi febbrili con carattere pernicioso*, quando la chinina resta infruttuosa. Noi avvertiamo però che in questi casi si è trovato utile soltanto l'oppio puro, non la morfina, e che anche l'oppio giova qui solo se viene dato *insieme* alla chinina, ma non separatamente, e siamo persuasi che non combatta mai l'infezione da malaria come tale. Riesce di maggiore vantaggio nelle *febbri malariche quartane* assopendo la eccessiva sensibilità nervea ed impedendo o rendendo così meno intenso il fenomeno riflesso del tremito febbrile, dello spasmo cutaneo, e diminuendo con ciò anche la facilità delle manifestazioni febbrili — benchè non sia punto certo, che questo sia un beneficio per l'infermo e non favorisca forse lo sviluppo della cachessia, se non si continua a curare l'ammalato per lungo altro tempo con chinina ed arsenico.

K. Come *rimedii antiflogistici*, nel quale senso gli oppiati furono raccomandati una volta contro tutte le malattie infiammatorie, e specialmente vantati, senza potervi nulla giovare a questo scopo, benchè possano riuscire utili come calmanti:

33.° Nello *scorbuto*, dove lo vantarono Raoul e Skey, in ispecie nelle ulceri scorbutiche del piede.

34.° Nell'*erisipela traumatica* (Estlander), dove gioverebbe la morfina per injezioni sottocutanee contro il dolore e contro il progresso del processo.

35.° Nella *pneumonite*, dove si credette di raccomandare come cura specifica l'uso dell'acetato di piombo con oppio o con morfina. Quanto al giovamento dell'oppio contro l'intensità e durata di un catarro acuto laringo-tracheale o bronchiale, vedi la pag. 35 di questo volume.

36.° Nella *meningite* e nella *encefalite acuta* (?), dove FORGET vantò gli oppiati, e dove possono giovare al più contro i dolori, gli spasmi ed il delirio maniaco. Ricordammo già i vantaggi delle injezioni ipodermiche di morfina nella meningite cerebro-spinale epidemica (p. 30. di questo volume).

37.° In tutte le specie di *reumatismo* delle *giunture*, delle *guaine dei tendini* e dei *muscoli*, dove gli oppiati giovano pure solo contro il dolore. Si è vantato l'oppio in ispecie anche contro le infiammazioni acute del *cuore*, pericardite, endocardite e miocardite, ma a torto.

38.° Nelle *ernie incarcerate infiammate;* REID riferisce di aver ottenuto in un bambino mercè l'oppio la riduzione di un'ernia inguinale incarcerata ed infiammata; ma noi non vogliamo con ciò raccomandare gli oppiati in generale come mezzi favorenti la riduzione di ernie incarcerate, in ispecie non potendo ammettere un'incarcerazione semplicemente spastica; dove vi ha lo spasmo, esso è secondario all'irritazione dei nervi per altri processi, e può bensì contribuire, ma non esclusivamente costituire la causa dell'incarcerazione. Per evitare l'opera cruenta del chirurgo, non conosciamo altro mezzo possibile che l'enteroclisi prima oleosa e poi di grandi quantità d'acqua, quale si raccomandò contro tutte le impermeabilità intestinali (vol. I. pag. 122 e 519).

39.° Nella *epididimite* (orchite) *gonorroica.*

L. Come *mezzi antafrodisiaci,* in ispecie:

40.° Nei casi di frequenti e dolorose *erezioni,* non che nella vera *satiriasi*, dove però riescono più giovevoli sotto un punto di vista i bromuri e sotto un altro i rimedii ricostituenti e roboranti, che meglio combattono l'iperestesia genitale.

41.° Nella *ninfomania,* dove pure le cure locali ed i bromuri od i roboranti sogliono essere coronati da effetti più sicuri.

M. Come *rimedii antisettici* e *favorenti la nutrizione* (?) per diminuita riduzione:

42.° Nella *gangrena nosocomiale,* dove l'oppio si usò internamente ed esternamente.

43.° Nella *gangrena senile,* che è forse sempre necrosi da embolismo di vasi nutritizii, e dove pure l'oppio si loda empiricamente da molti, mentre è chiaro che non vi può giovare proprio a nulla.

N. Approfittando perfino dell'*azione tossica* degli oppiacei, se ne raccomandò l'uso:

44.° Nella *gravidanza estrauterina,* allo scopo di avvelenare e così uccidere il feto (FRIEDREICH), al quale scopo si encomiò l'injezione ipodermica di morfina.

Esternamente gli oppiati si adoperano in generale per unzioni, injezioni, fomentazioni, ecc. colle stesse indicazioni e negli stessi casi come internamente, sopratutto a scopo calmante, anodino ed antispasmodico. Non si dimentichi che le mucose assorbono l'oppio bene, e si sia perciò circospetti specialmente adoperandolo per clistere. Si ricorre all'uso esterno degli oppiati nei seguenti casi:

A. Alle *injezioni ipodermiche*, che riescono utili per tutte le indicazioni dell'uso interno, in ispecie quando si tratta di ottenere lo scopo calmante *il più presto e più completamente possibile* (si usa per queste injezioni l'*idroclorato di morfina*, che è il preparato più utile a questo scopo):

1.° Nelle *neuralgie interne* ed *esterne,* intense ed ostinate, *durante i parossismi neuralgici fortissimi*, allo scopo di *calmarli per il momento almeno*, specialmente nella prosopalgia (neuralgia del trigemino) e nella ischialgia, ma anche nella brachialgia, enmesocondralgia (neuralgia dei nervi intercostali), mastodinia, epigastralgia, non che nella vera gastralgia ed enteralgia, e perfino nella emicrania, otalgia ed odontalgia.

2.° Nel *dolore fisso od irradiante*, prodotto da irritazioni dei tronchi nervei o delle loro terminazioni microscopiche, in seguito a processi flogistici acuti (pleuropneumonite, pericardite, peritonite, reumatismo acuto, ecc.), ad ulcerazioni, a distensioni (come nella calcolosi biliare o renale), a compressioni per tumori di varia natura, ascessi, neoplasmi, ecc., in ispecie carcinomi, ecc. e quindi anche nelle *coliche renali* ed *epatiche* (da calcolosi renale ed epatica), e quando il dolore è eccessivo, perfino nelle *coliche intestinali*, purchè in queste non si trascuri l'applicazione contemporanea dell'enteroclisi oleosa.

3.° Nelle *operazioni chirurgiche*, per produrre *anestesia locale*, nella parte da operarsi, al quale scopo se ne servirono con vantaggio Walker e Ravoth, prima di eseguire la *taxis delle ernie*, Zülzer e Jarotzki prima di involgere lo scroto, nelle *epididimiti*, o di operare l'*unghia incarnata,* Semeleder ed Eulenburg prima di *causticare* col ferro rovente o colla pietra infernale, e Brichetau prima di applicare *vescicanti*. Serve benissimo anche per prolungare senza pericolo la *anestesia generale prodotta dal cloroformio* (Nussbaum, Pitha, Paget). Nei bevitori gioverebbe meglio, secondo Uterhard, praticare dieci minuti prima della cloroformizzazione un'injezione ipodermica di morfina (di 3 centig.), per evitare così lo stadio protratto dell'esaltazione cloroformica: proposta razionale, perchè gli oppiati sono i migliori calmanti del delirio tremante, ed appoggiata dalla sperienza di Cl. Bernard, che questa pratica impedisce negli animali l'eccitamento cloroformico precedente alla narcosi.

4.° Nell'*insonnio ostinato*, ossia *agripnia*, in ispecie se l'individuo si era precedentemente abituato all'uso interno di grandi dosi d'oppio e morfina che non giovano più: anche a questi individui però vengano injettate solo piccole dosi di morfina sotto la pelle.

5.° Negli *avvelenamenti da stricnina*, dove il sopraeccitamento dei nervi motorii e le convulsioni tetaniche, che minacciano la morte per il tetano

dei muscoli respiratorii o per la rottura dei vasi endocranici, vengono ottimamente combattuti dalle injezioni ipodermiche di morfina.

6.° Negli *avvelenamenti da solanacee*, specialmente da *atropina,* nei quali la morfina per injezione sottocutanea combatte parecchi degli effetti più minacciosi dell'intossicamento, così che taluni la chiamano, benchè impropriamente, un vero antidoto dell'atropina.

7.° Nel *delirio tremante*, dove questo metodo è indispensabile nei casi in cui il delirio prende la forma di accessi maniaci, e l'oppio non si può introdurre per bocca.

8.° Nelle *psicopatie,* avanti o durante gli accessi di mania furibonda.

9.° Nei casi di molesti *spasmi riflessi*, prodotti dall'iperestesia o neuralgia di altre parti; così sopratutto nel *vomito riflesso* per iperestesia gastrica, nella *tosse* secca molesta e spesso veramente convulsiva da prurito invincibile nella laringe o trachea, come la si osserva spesso nei catarri acuti di quelle parti, nella pertosse degli adulti e nella tubercolosi polmonare; così pure nello *spasmo facciale* consecutivo a traumi e flogosi locali, non che nel *blefarospasmo* da fotofobia, oftalmiti, ecc.

10.° Nelle *convulsioni generali*, specialmente nell'*epilessia* e nella *corea*, dove però non se ne ha in generale nessun effetto; nel *tetano* e nel *trismo* alcuni autori ottennero la guarigione colle injezioni ipodermiche di cloridrato di morfina e con quelle di narceina, che però in molti casi restano inefficaci, mentre in alcuni la puntura della siringa produce perfino un notevole peggioramento, per cui in ogni modo si deve consigliare molta circospezione in proposito.

B. All'*applicazione endermatica* degli oppiati, ed anzitutto *dell'idroclorato di morfina:*

11.° Nelle *neuralgie di diversi nervi periferici*, applicando su tutti i punti dolenti contemporaneamente altrettanti piccoli vescicanti, e medicandone le piaghette poi mattina e sera ognuna con una cartinetta di morfina con amido (0,01-0,03 di cloridrato di morfina per 0,01 di amido). — Notisi che questo metodo dell'applicazione endermatica della morfina non ha solo un effetto palliativo, cioè non riesce solo a lenire transitoriamente il dolore, ma continuato più a lungo ha un vero *effetto iatrico*, cioè riesce *capace di guarire durevolmente la neuralgia* (purchè sia in generale guaribile), cosa che di solito la injezione ipodermica non fa. Quest'ultima per il rapido assorbimento della morfina nel sangue ed il suo arrivo ai centri nervosi sopisce spesso prontamente il dolore, ma solo per poco tempo, mentre il lento, ma per molti giorni senza interruzione continuato assorbimento agisce dapprima e prevalentamente (anzi quasi esclusivamente) sulle terminazioni periferiche e sui tronchi dei nervi, deprimendo così la loro eccitabilità morbosamente esagerata, ed impedendo quindi, che le solite influenze esterne (di freddo, caldo, vento ecc.) colpendo un nervo eccessivamente eccitabile, ridestino la neuralgia: in questi casi la lungamente continuata depressione artificiale dell'eccitabilità morbosa diventata abitudine del nervo ammalato, riconduce

l nervo per così dire al grado normale della sua eccitabilità, la quale ai soliti stimoli non veramente dolorifici deve resistere senza rispondere con altro che colla percezione termica, tattile ecc. Per me l'applicazione endermatica della morfina ben fatta è il migliore rimedio per guarire durevolmente la neuralgia, anche se ostinata e già di lunga durata: purchè non si tratti di un processo morboso incurabile; ma anche in quest'ultimo caso se ne ha spesso almeno un transitorio giovamento.

12.° Nel *vomito riflesso*, in ispecie nell'*iperemesi spastica* da iperestesia gastrica, e più ancora da *epigastralgia*, dove l'azione continuata della morfina sulla parte iperestesica riesce a deprimere stabilmente l'eccitabilità esagerata dei nervi.

C. Alle *injezioni in cavità organiche vestite di mucose:*

13.° Nella *uretrite*, dove gli oppiati si aggiungono spesso a decozioni mucilaginose od a misture astringenti; non sempre utili sono nella *urocistite* e nell'*urocistalgia*, con o senza tenesmo al mitto, ed in tutte le affezioni dolorose della vescica, perchè le injezioni in questa medesima irritano spesso ancor più la mucosa vescicale.

14.° Nella *colpite*, nelle *ulceri* alla bocca dell'utero e nel così detto *vaginismo*, ossia iperestesia straordinaria della vagina, con o senza escoriazioni ed ulcerazioni.

15.° Nel *tenesmo* al retto, specialmente nella *dissenteria*, nelle *ulceri* del retto, ecc., dove io adopro con molto vantaggio i *clisteri laudanizzati di salep* o di *amido.*

D. Alle *soluzioni* di oppiati da applicarsi sulle località dolenti:

16.° Nella *congiuntivite acuta* ed in *tutte le affezioni dolorose dell'occhio*, dove i collirii laudanizzati giovano moltissimo, e specialmente la tintura crocata d'oppio sembra perfino accelerare la guarigione del catarro.

17.° Nell'*odontalgia*, dove riescono spesso utilissimi i collutorii laudanizzati, come pure la tintura crocata d'oppio applicata sulle gengive, od introdotta per mezzo di bambagia nella cavità del dente cariato (che però vale sempre meno del cloroformio applicato colla bambagia nell'orecchio dal lato da cui duole il dente). Qui bisogna mentovare anche le *pillole antodontalgiche di oppio*, che consistono di pezzetti d'oppio in sostanza e si portano nel dente scavato dalla carie.

18.° Nelle *ulceri* e *ferite dolenti*, dove riescono giovevoli le fomentazioni laudanizzate e talvolta, se l'ulcera è atonica, sembrano accelerarne perfino la guarigione.

E. Alle *inalazioni* di soluzioni oppiacee (tintura tebaica, estratto acquoso d'oppio, e specialmente di morfina o narceina) mercè il *nefogeno* o *nebulizzatore:*

19.° Nell'*asma nervoso*, nell'*angina di petto*, dove in individui sani nel rimanente si può abbreviare in questo modo la durata dell'accesso di dispnea, e talvolta forse impedirne anche il ritorno. Qui bisogna pure

menzionare l'uso antico, ma inefficace e perciò ormai abbandonato, di far fumare l'oppio in una pipa di tabacco o nelle zigarette.

F. Alle *unzioni:*

20.° Nei casi di *dolore superficiale*, dipenda esso da flogosi (pleurite, pericardite, peritonite, reumatismo acuto, ecc.), o da neuralgie, o da neoplasmi (carcinomi) ecc.

21.° Nelle *ulceri vaginali* e nel *vaginismo*, ne' quali casi giovano spesso contro il dolore e la straordinaria iperestesia le unzioni della località, l'applicazione di filaccia spalmata di unguento laudanizzato, e sopratutto l'introduzione delle così dette *palle* o *cilindri vaginali* di burro di cacao, impastati di oppio, morfina, narceina, ecc. che si lasciano in vagina.

22.° Nelle *ulceri* e *fistole del retto*, con o senza *tenesmo*, non che nel *carcinoma* del retto, ne' quali casi giovano pure le unzioni locali, o le *supposte* di burro di cacao sparse alla superficie od impastate di oppio o di morfina.

Controindicato è l'uso interno ed esterno degli oppiati: 1.° nell'*adinamia* di malattie febbrili acute o di malattie croniche con debole impulso cardiaco, così nel tifo, nel vajuolo, ecc., nella pneumonite adinamica, ecc., nello stadio algido del cholera, ecc.; — 2.° nelle *malattie degli organi respiratorii* con abbondante secrezione di muco o con edema polmonare, specialmente se già vi ha difficile espettorazione, perchè in tal caso gli oppiati accrescerebbero il pericolo della soffocazione; — 3.° nei casi di *stasi venosa* o di *accresciuta pressione arteriosa entro il cranio*, specialmente se minaccia un'emorragia od un edema cerebrale o se sono già avvenuti; in generale, allorquando durante l'uso dell'oppio si deve temere lo sviluppo della stasi endocranica, si combini l'uso dei cataplasmi freddi sulla testa; — 4.° nei *bambini*, ai quali è buona regola non dare l'oppio sotto l'età di sette anni, fuorchè sia assolutamente necessario per diarree troppo esaurienti; in questi casi, ai bambini di due anni si dànno di solito non più di 1-2 goccie di tintura crocata, e si cresce la dose negli anni seguenti, dando tante goccie quanti anni essi abbiano; è una regola vecchia, ma imposta dalla sperienza a chi vuol essere prudente e non rischiare troppo; — 5.° nella *coprostasi* e specialmente anche nell'*impermeabilità intestinale, da occlusione per feci indurite*, dove gli oppiacei favoriscono la stitichezza, mentre i solanacei, e specialmente la belladonna, promuovono piuttosto l'evacuazione: solo è da notarsi che nell'intussuscezione e nel volvulo può essere utile diminuire cogli oppiacei il movimento peristaltico, mentre si agisce contemporaneamente coll'energica enteroclisi da sotto.

Dose e modo d'Amministrazione degli oppiacei. — *Internamente l'oppio puro* (al quale nome si fa bene in pratica di sostituire i sinonimi di *laudano puro* o di *meconio*, quando si tratta di pazienti che temono per pregiudizio l'oppio) si può dare in polvere, meno bene in pil-

lole, agli *adulti* e *robusti individui* nella dose di 1-5-10, e molto eccezionalmente anche fino a 20 centigrm., per volta, e 5-50 centigrm. al giorno; agli *idremici* in quella di $^1/_2$-5 centigrm. per volta, e 2-20 al giorno. Individui *abituati all'oppio od a spiritosi* devono ricevere dosi maggiori. Le dosi più grandi si usano nel delirio tremante, nel diabete e nel tetano (10-20 centigrm.); TOMMASI ne somministrò nel *diabete* fino a 1 $^1/_2$ grm. al giorno. Per le altre indicazioni non si sogliono oltrepassare per dose singola i 5 centigrm., eccetto che l'ammalato tollerasse l'oppio assai bene o si fosse già abituato al medesimo. — Ai *fanciulli di un'età superiore ai sette anni* se ne può dare 1-5 milligrm. per volta, ed $^1/_2$-2 centigrm. al giorno. Ai *fanciulli sotto i sette anni* è meglio non dare nessun oppiaceo, perchè sono in generale troppo sensibili per questi rimedii, per cui ci si sogliono sostituire piuttosto le *teste di papavero;* solo in casi di estremo bisogno si ricorrerà anche nei bambini agli oppiati, usando però sempre la maggior possibile circospezione (vedi sopra). In tal caso, trattandosi di lattanti, è meglio far prendere un po' di oppio alla nutrice. — Se un ammalato prende per più lungo tempo un preparato di oppio, suole abituarsi al medesimo e non averne più il desiderato effetto, ed allora bisogna accrescere la dose, oppure, quel che è molto meglio, cambiare il preparato, ricorrere ai varii alcaloidi, ecc., e quando nessun oppiaceo giova più, bisogna sospenderli tutti per un po' di tempo, e sostituire loro frattanto altri narcotici, in ispecie solanacei, oppure il cloralio. — Per impedire l'azione coprostitica dell'oppio io gli aggiungo d'ordinario l'estratto di belladonna, mentre altri allo stesso scopo gli aggiungono il calomelano, il solfato di potassa o di soda o di magnesia, e perfino il tartaro stibiato (!). — Per impedire l'azione sul cervello, molti aggiungono all'oppio l'ipecacuana. — Secondo FRERICHS, poi, l'aggiunta di un po' di castoro, di valeriana, di asafetida aumenterebbe l'azione calmante, sedativa dell'oppio. — Allo scopo coprostitico od antidiarroico, tanto per bocca (JAKSCH, NIEMEYER, STRÜMPELL) quanto per l'enteroclisi (CANTANI), giova assai l'aggiunta all'oppio dell'acido tannico, non ostante le obbjezioni di certi chimici e farmacologi membri di certe commissioni municipali anticholeriche ed ignoranti di fisiologia. . . . e più o meno anche di chimica. . . . perchè l'esperimento sugli animali dimostra, che una dose tossica di oppio (o di morfina) non viene punto resa innocua dalla somministrazione contemporanea della corrispondente quantità d'acido tannico, che ci vorrebbe per produrre il tannato (che in grande dose *nemmeno sarebbe innocuo*, ma solo più lentamente assorbito e quindi meno prontamente velenoso).

La *morfina* ed i sali della medesima si dànno *internamente* di solito a $^1/_2$ 1 centigrm. per dose, ed a scopo ipnotico anche fino a 2 centigrm. in una sola volta, ed a 5-10, al più a 15 centigrm. al giorno in polvere, meno bene in pillole, misture o linti. Per scopo anodino amo molto la seguente formola:

P. Cloridrato di morfina	0,10
Estratto di Belladonna	0,30
Sciogli in	
Acqua di lauroceraso semplice	20,00

Dà in boccetta S. 10-15 goccie per volta, sopra zucchero od in acqua.

Clarus vanta il seguente linto nei casi di tosse da forte prurito nella laringe o trachea:

P. Acetato (o Cloridrato) di morfina	0,05
Sciroppo semplice	20,00

M. bene. Dà S. la mattina e la sera un cucchiarino.

La *codeina* ed i suoi sali si sogliono prescrivere nella dose di 1-5 centigrm. per dose, tre volte al giorno, od ogni due ore, in polvere, meno bene in pillole od in soluzione. Si sia cauti però nei ragazzi. Allo *scopo ipnotico* bastano, secondo Robiquet (negli adulti), 2-3 centig., e secondo Reissner 6-12 centg. anche nei psicopatici; mentre, secondo Fronmüller, ce ne vorrebbero anche nei sani di mente ordinariamente 6-10 centig.

La *narceina* si dà in dose uguale a quella della morfina. Dérout, Béhier e Laborde dànno la narceina nella dose di 1-3 centigr. al giorno, e si servono nella clientela de'bambini della seguente formola:

P. Narceina pura	0,25
Sciroppo semplice	500,00
Acido acetico	*q. b.*

per ottenere grata acidulità.
Dà in boccetta. S. ogni ora uno o due cucchiarini.

Per injezioni ipodermiche Eulenburg ne adopera 1 $^1/_2$ centigr.; nella *pertosse* Laborde prescrive una soluzione di 12 centgr. di narceina con poche goccie di acido acetico in 125 gram. di infuso di caffè e 125 gram. di sciroppo semplice, di cui si dà giornalmente più volte un cucchiajo da bambino.

La dose degli *altri componenti dell'oppio* non è ancora rigorosamente stabilita al letto dell'ammalato; in ogni caso ci vuole per ora nel loro dosamento massima prudenza, ed in generale le dosi devono essere le stesse della morfina, benchè Schroff asserisca che la porfirossina sia inefficace nella dose di 5 centigrammi, e la papaverina, tebaina, e meconina lo siano anche in quella di 10-20 centigr. (?).

Esternamente si usa l'*oppio puro* per *unguenti*, a 2-5 grm. sopra 20 grm. di sugna; per *linimenti* a 2-3 grm. sopra 20 grm. di olio o sopra 10 grm. di sugna e 10 grm. di olio; per *empiastri* a 1-3 grm. sopra 20 grm. di sostanza resinosa; per *injezioni* nella vagina, nell'utero o nell'uretra a $^1/_2$-1 grm. sopra 200 grm. d'acqua; per *clisteri* a 5-10 ed al più 15 centigrm. sopra un clistere amilaceo o di salep di 50-100 gr.; per *injezioni ipodermiche* 1-2 ed al più 5 centigrm. per volta; per *polveri aspersorie* degli occhi 1 grm. d'oppio sopra 5 grm. di zucchero finissimo, o sopra 10 grm. di calomelano; per *collirii* e *collutorii* 5-20 cen-

tigrm. sopra 50 grm. di acqua; per *tinture antodontalgiche* 10-50 centigrm. sopra 50 d'acqua; per *fomentazioni* di piaghe, ferite dolenti, ecc. 1-2 grm. sopra 200 grm. d'acqua; per *supposte* in casi di irritazione del retto, tenesmo, ecc. e per *cilindri* o *palle* da introdursi *nella vagina* dolente (specialmente nel vaginismo) 5-30 centigr. spalmati sulla superficie del necessario volume e figura di cera o di sapone duro, o meglio impastati col burro di cacao, tagliato nel senso voluto. Le *inalazioni* di oppio si fanno spargendo dell'oppio sul tabacco acceso della *pipa*, o facendo fumare *zigari* previamente imbevuti di tintura d'oppio (*zigari oppiati*). — *Endermaticamente* l'oppio si usa ben poco, perchè si preferiscono in generale gli *alcaloidi*, sopratutto la morfina. Per *injezioni ipodermiche* si usano anche l'estratto d'oppio o la tintura tebaica, ma si preferisce la morfina.

La *morfina* ed i suoi sali si dànno esternamente in *unguenti* e *linimenti* a $^1/_2$-2-3 grm sopra 20 grm. di grasso, per *supposte* e *cilindri* o *palle vaginali* 5-10 centigrm. sopra 5 grm. di cera, sapone duro o burro di cacao; per *injezioni* e per *clisteri* 2-3 ed al più 5 centigrm. per volta, due ed al più tre volte al giorno. Per *unzioni* o *fomentazioni* ne' dolori neuralgici ostinati (specialmente delle gengive, nell'odontalgia) BERNATZIK raccomanda la morfina nel cloroformio secondo la formola seguente:

P. Morfina pura	0,20
Sciogli per mezzo di	
Acido acetico glaciale	*gocce quattro*
a mite calore in	
Alcool	5,00
Raffredda ed aggiungi	
Clorofomio	20,00

Dà in boccetta nera e fornita di turacciolo a smeriglio.

Per *injezioni ipodermiche* si consumano $^1/_2$-2 ed al più 3 centigr. per volta, e di solito si usa per injezione la seguente formola:

P. Idroclorato di morfina	0,05-0,20
Acqua distillata di fonte	5,00
Acido cloridrico	*goccie due-tre-cinque*

Dà in boccetta S. Per injezioni ipodermiche.

Questo liquido contiene per ogni goccia $^1/_{20}$-$^1/_5$ di centigrammo di morfina, ed il medico contando le goccie che injetta, sulla scala della siringa di Pravaz, può adattare ad ogni bisogno la dose opportuna. Là dove si tratta di agire sul sistema nervoso intiero, le località predilette per l'esecuzione dell'injezione ipodermica sono la faccia interna delle braccia, la regione dei muscoli pettorali, l'epigastrio, le regioni laterali dell'addome, le natiche, le cosce, ecc.; là dove si vuole agire sopratutto sulla località, non vi ha scelta, ma si dipende dal caso concreto, solo che nelle neuralgie si prescelgono i punti dolenti, per meglio assicurarsi l'effetto. Si dà la preferenza assolutamente all'idroclorato di morfina, ma

anche l'acetato può servire bene, solo che per la volatilità dell'acido acetico la dose prescritta può riuscire di effetto maggiore del previsto, ciò che non avviene col cloridrato. — *Endermaticamente,* cioè sulla cute privata della sua epidermide mercè un vescicante, io adopro di rado la morfina in unguento (1-5 centigrm. sopra 1 gram. di sugna); di solito mi servo della morfina in polvere:

P. Idroclorato (od acetato) di morfina 0,20-0,60-1,00
Amido puro 0,20
M. bene, fa polvere *sottilissima*, dividi in dosi ugu. N.° *venti.*
Dà in cartine. S. Una cartinetta da spargersi mattina e sera sopra ogni piaghetta di vescicante.

S' intende che trattandosi di neuralgia, anche l' applicazione endermatica si deve fare sui punti dolenti. — Per *inalazioni* col nefogeno si usa una soluzione di 1-10 centigrm. di morfina in 500 grm. di acqua.

La *narceina* si usa esternamente pure nelle stesse dosi come la morfina, e lo stesso vale per ora degli *altri componenti dell'oppio,* sulla cui dose non si è ancora in completo accordo, perchè gli sperimenti clinici non possono finora costituire una sufficiente sperienza pratica.

§ 585. — Indicazioni differenziali per i varii oppiati.

L'*oppio puro* si preferisce internamente ai singoli suoi alcaloidi, e specialmente alla morfina, allorquando si vuole: 1.° calmare gli eccitamenti psichici, che non siano congiunti con eccitamento vascolare, stasi venosa entro il cranio, od accresciuta pressione delle arterie (nei quali casi è preferibile la morfina); — 2.° eccitare il sistema vascolare e favorire, anzichè diminuire il sudore; — 3.° arrestare una diarrea, acuta o cronica e di qualunque origine sia; — 4.° combattere la colica spastica e la stitichezza dell'avvelenamento saturnino; — 5.° ammansare o reprimere i parossismi della febbre malarica intermittente, e sopratutto della perniciosa (nel qual caso si dà contemporaneamente la chinina); — 6.° diminuire la poliuria diabetica; — 7.° calmare il delirio tremante.

L'*estratto acquoso di oppio* si usa in generale come l' oppio puro, ma agisce più uniformemente di quello e non eccita, nè riscalda, per cui moltissimi pratici lo sostituiscono assolutamente all'oppio puro, e lo preferiscono nelle flogosi febbrili, ecc. a tutti gli altri preparati d'oppio là dove si vuole evitare ogni eccitamento; è ottimo per collirii anche in oftalmiti acute.

Nei casi di catarri bronchiali con tosse eccessiva e difficile espettorazione, uso volentieri l'estratto acquoso d'oppio, in una infusione d'ipecacuana, preparando così una specie di polvere di Dover liquida (vedi sotto):

P. Radice d'ipecacuana 1,00
Fa infusione a caldo per $^1/_4$ d'ora
Alla colatura di 200,00
aggiungi
Estratto d'oppio acquoso 0,05-0,10
Dà in boccetta. S. ogni due ore due cucchiai.

La *polvere di Dover* si usa specialmente come rimedio anodino e diaforetico, benchè come diaforetico giovi ben poco e spesso solo apparentemente in malattie in cui il sudore abbondante suol essere spontaneo (come nei catarri acuti e nel reumatismo acuto delle giunture e dei muscoli); si dà anche come stitico, benchè quando veramente contiene solfato di potassa, questo ultimo diminuisca l'azione stitica, per cui prescrivendola nella diarrea, è meglio ommettere questo sale e prescegliere la polvere di Dover viennese. Si è ingiustamente criticata l'aggiunta dell'oppio all'ipecacuana, dicendosi che il primo come narcotico dovesse specialmente ne' catarri bronchiali distruggere l'effetto eccitante la espettorazione dell'ipecacuana: l'oppio in piccola dose agisce prevalentemente su certi centri nervosi, senza assopire il vago che viene eccitato dall'ipecacuana.

La *tintura tebaica* è un po' più eccitante ed irritante per l'alcool che contiene; la si usa specialmente nei collirii in casi di oftalmiti poco acute, e la si dà volentieri come stitico ad individui giovani, teneri e sensibili, non che come antispastico, sopratutto nelle contrazioni spastiche dell'utero.

La *tintura crocata d'oppio*, ossia *laudano liquido di Sydenham*, serve per uso interno quasi esclusivamente come stitico nella *diarrea*, per combattere la quale somministro la detta tintura (5-10 goccie) in un bicchierino di cognac o rum, e là dove i forti alcoolici non sarebbero tollerati, mi servo di preferenza delle seguenti formole:

Se vi hanno dolori viscerali:

P. Fiori di Camomilla 20,00
F. infusione per $^1/_4$ d'ora a vaso coperto
Alla colatura di 200,00
aggiungi
Tintura crocata d'oppio 1,00
Dà in bocc. S. da prendersi calda in tre volte.

Se vi ha diarrea fermentativa con nausea:

P. Erba di Menta (o Melissa o Calamo aromatico) 10,00-20,00
Fa infus., ecc. Alla colatura di 200,00
aggiungi
Tintura crocata d'oppio 1,00
Dà in bocc. S. ogni ora due cucchiai.

Se vi ha meteorismo con rutti e flati:

P. Semi di Anice (o di Finocchio) 10,00-20,00
Fa infus., ecc. Alla colatura di 200,00
aggiungi
Tintura crocata d'oppio 1,00
Dà. S. ogni ora due cucchiai.

Se vi hanno contemporaneamente ulceri catarrali o dissenteriche nell'intestino (dopo premesso il calomelano od un purgante oleoso):

P. Radice di Colombo (o di Salep)	1,00-6,00
Fa decozione per 1/4 d'ora. Alla colatura di aggiungi	200,00
Tintura crocata d'oppio	1,00-2,00
Dà in boccetta. S. ogni due-tre ore due cucchiai.	

Del resto si noti che la tintura crocata d'oppio, per il vino (e zafferano) che contiene, è per sè più eccitante che sedativa, perchè gli spiritosi e tutti gli eccitanti esaltanti, come pure gli ammoniacali, indeboliscono l'azione paralizzante dell'oppio. La tintura crocata d'oppio si preferisce pure a tutti gli altri oppiacei per i clisteri laudanizzati di salep o di amido. Riguardo ai primi uso la seguente formola, nella dissenteria del retto:

P. Radice di Salep	5,00
Fa decozione per un quarto d'ora.	
Alla colatura di aggiungi	200,00
Tintura crocata d'oppio	2,00
Dà in boccetta. S. per due clisteri.	

Nell'odontalgia mi sono servito spesso con grande vantaggio della seguente formola:

P. Spirito di vino	
Acqua di fonte	*ana* 50,00
Tintura crocata d'oppio	20,00
Dà in boccetta. S. da tenersi scaldato in bocca.	

Per collirii la tintura crocata d'oppio merita essere preferita a tutti gli altri oppiacei nelle oftalmiti subacute e torpide, non che in quelle acute d'individui flosci, dove la iperemia dipende in gran parte da sfiancamento dei vasi, i quali per la virtù irritante (dovuta al zafferano) di questa tintura si contraggono meglio che per la tintura tebaica.

Per l'enteroclisi serve pure benissimo nelle diarree con e senza dolore il laudano liquido alla dose di 30 goccie per l'adulto, di 5-10 goccie per ragazzi, e di 1-2 goccie per bambini, che si aggiungono alla soluzione tannica e gommosa.

La *morfina*, e specialmente *l'idroclorato*, e dopo questo l'*acetato di morfina*, non che la *morfina pura*, si preferiscono all'oppio sopratutto a scopo ipnotico, anodino ed antispasmodico, sopratutto ne' casi in cui è facile la stasi venosa nel cervello o nelle meningi, od in cui si teme un aumento della pressione arteriosa entro il cranio, come pure in quelli in cui vi ha un certo eccitamento vascolare generale che potrebbe venir accresciuto dall'oppio, il che vale specialmente per tutte le affezioni di carattere flogistico e di decorso febbrile. Anche là dove si tratta di calmare subito, come in casi di tetano, di avvelenamento da stricnina, ecc., è preferibile la morfina. FORGET vanta grandi dosi di morfina specialmente nella colica calcolosa del fegato, dove io pure uso la morfina, ma

sempre accompagnata da belladonna, e nella dissenteria con forte colica e tenesmo (vera dissenteria infettiva?), dove io però preferisco l'oppio, eccetto che la somministrazione interna non fosse possibile, e perciò si dovesse ricorrere alle injezioni ipodermiche od all'applicazione endermatica, per le quali la morfina è assolutamente preferibile all'oppio. — All'invece la medesima vale meno dell'oppio contro i parossismi febbrili da malaria, come coprostitico, contro il delirio tremante e nella colica saturnina. Lo stesso vale per quei casi di gastralgia, in cui l'oppio si tollera meglio della morfina.

La *morfina pura*, che è in generale meno usata de' suoi sali, è però perfino più attiva di questi nella dose uguale (Schroff, Fronmüller), ma per la sua poca solubilità non si prescrive bene in soluzione acquosa, ma solo in polvere o pillole, ciò che in generale giustamente non ha favorita la sua diffusione in pratica. Piuttosto si usa volontieri una soluzione della morfina pura in *acido oleico* (che dà *oleato di morfina*) per unzioni anodine.

L'*idroclorato di morfina* è il sale di morfina preferibile, perchè non soggiace facilmente ad alterazioni. *Si preferisce quindi per tutte le indicazioni terapeutiche interne ed esterne*, nelle quali sono indicati gli oppiacei in genere e la morfina in ispecie. *Si dà internamente* a $^1/_2$-1-3 centigrammi per dose, e fino a 10-15 centig. per giorno (per bambini a soli $^1/_2$-1 milligrammi per volta); ma nei casi di abituamento alla morfina, nel diabete mellito, nelle neuralgie eccessive, nell'insonnio indomabile, insomma in tutti i casi di esaltamento eccessivo del sistema nervoso, come specialmente ancora nel tetano, nella colica saturnina, ecc., si sorpassa necessariamente in pratica facilmente le dosi massime indicate (come ordinarie del resto) dalle farmacopee. — L'idroclorato di morfina è ancora il sale morfinico preferito per le *injezioni sottocutanee* (alla dose di $^1/_2$-1-2 centig. per volta, dose che pure in pratica, specialmente ne' morfinisti, viene di gran lungo sorpassata, avendone conosciuto io stesso di quelli, che ne consumavano fino a 5-10 centig. per ogni singola injezione ipodermica, e fino a $^1/_2$-1 grm. per giorno), non che per la *applicazione endermatica*, sulle piaghette de' vescicanti (1-3-5 centig.) per ogni piaghetta, mattina e sera), e per linimenti, per il quale ultimo scopo la migliore prescrizione è quella in glicerina (1,00: 50,00-20,00), secondo Soubeiran e Debout, perchè nei grassi e negli olii grassi si scioglie molto meno. — Molto importanti sono pure le *supposte di morfina*, che contengono 1-3 centig. di idroclorato di morfina per ognuna, utili nei casi di eccessiva sensibilità o dolentezza del retto. — Meno spesso sono impiegate le *palle* ed i *cilindri vaginali* contro i dolori della dismenorrea (Cardigal, Albers), contenenti 5-6 centig. di idroclorato di morfina, che si introducono (e si lasciano) in vagina qualche giorno prima del ritorno dei mestrui. — L'idroclorato di morfina si impiega pure per insufflazione nella laringe, nelle diverse affezioni dolorose della laringe, in forma di polvere (5-10 milligrm. con zucchero o con allume crudo polverato, o secondo Fieber con 5 centig. di ossido di zinco).

Si noti, che, prescrivendo l'idroclorato di morfina, si deve evitare

l'aggiunta di alcalini puri, di carbonati di alcalini, di terre alcaline e di sali metallici, per evitare la decomposizione del sale morfinico.

Il *solfato di morfina* serve come l'idroclorato, ed è fino ad un certo punto preferibile ad esso, perchè molto più di esso solubile nell'acqua, per cui s'impiega con maggior profitto per inalazioni, in forma di nebulizzazione della soluzione, nelle malattie della laringe. Nell'America del Nord è il preparato morfinico più usato.

L'*acetato di morfina* è il sale morfinico meno raccomandabile, perchè perde col tempo acido acetico per volatilizzazione (trasformandosi in buona parte in morfina pura) e per precipitazione di quest'ultima nelle soluzioni acquose ed in quella alcoolica commista con molto etere. Inoltre è questo il sale morfinico che non si deve ordinare unitamente ad *acido tannico*, perchè si trasforma con questo in *tannato di morfina*, che è meno solubile e viene quindi più lentamente assorbito e perciò riesce anche meno attivo; altro inconveniente che non è da temersi per gli altri sali di morfina, che non vengono alterati dall'acido tannico.

Il *citrato di morfina* è specialmente raccomandato da Fronmüller, che lo dichiara il sale morfinico migliore.

L'*idrocianato di morfina* non è raccomandabile, perchè facilmente si decompone, ma è stato vantato utile da Van den Corput, Bewley, ed Evans contro le gastralgie, l'asma bronchiale, le affezioni laringee. In ispecie Van den Corput vanta l'idrocianato di morfina come un calmante narcotico pronto ed energico, che per mezzo della morfina assopisca il cervello e per mezzo dell'acido cianidrico deprima l'attività riflessa del midollo spinale e dei ganglii periferici, e ciò tutto, senza diminuire le secrezioni ed escrezioni; egli lo trovò utile come ipnotico, anodino, antispasmodico e calmante della tosse. Si somministra internamente in forma di polvere, di pillole, o di sciroppo a 5 milligrm. per volta, a 2-5 centigrm. al giorno. — Esternamente per clisteri (con tuorlo d'uovo) se ne possono ordinare 1-5 centigrm., e per la applicazione endermatica sopra una superficie privata dell'epidermide si sono usate 2-10 centigrm, e per unguenti e linimenti 20 centigrm. sopra 20 grm. di grasso; si adopera anche per collirii, supposte, palle o cilindri vaginali, candelette uretrali, ecc. — Dando internamente acetato di morfina e cianuro di potassio, si prescrivono 2-5 milligrm. di cadauno. Io però non raccomanderei l'uso di questo rimedio, perchè i vantaggi di esso sono molto inferiori agli encomii, mentre ne vanno congiunti dei serii pericoli, per cui si deve raccomandare sempre la massima circospezione nell'adoperarlo.

Il *meconato di morfina*, raccomandato da Squire nelle affezioni dolorose, come eccellente calmante, ed impiegato anche per injezioni ipodermiche — non che l'*idrojodato di morfina* vantato da Bouchardat, e lo *stibiato di morfina* commendato da Falciani, e la *morfina canforata*, encomiata da Tanchon nelle erezioni dolorose, — non sono preparati che si siano acquistata finora sufficiente riputazione per essere trattati più diffusamente.

La *codeina* fu vantata sopratutto come *ipnotico* nell'*insonnio* (Magendie, Berthé, Robiquet, Aran, Krebel, Reissner), nelle *neuralgie* (Magendie, des Brulais, Marcé, Krebel), in ispecie nella neuralgia celiaca (Martin Solon, Szerlecki, Barbier), nella gastralgia delle clorotiche (Rieken), nella gastralgia ed enteralgia con dispepsia (Miranda di Cuba), nel gastrospasmo e nella colica flatulenta (Krebel, Barbier, Berthé, Rieken). Inoltre si usò anche per mitigare la tosse e per diminuire la secrezione eccessiva dei bronchi (Vigla, Aran, Debout, Béhier), non che per abbreviare la pertosse (Guibert), e per frenare la diarrea diminuendo l'ipersecrezione della mucosa intestinale (Vigla, Aran). Hagen la preferisce alla morfina in tutti i casi di dolore flogistico, nel reumatismo, nella gotta, ecc., dove si teme la così detta congestione cerebrale (stasi venosa endocranica).

La *narceina* cominciò pure negli ultimi tempi ad essere sostituita agli altri oppiacei, e segnatamente alla morfina, per tutte quelle indicazioni rispettive, e sopratutto la si volle da molti preferire come mezzo ipnotico, anodino ed antispasmodico (Debout, Béhier, Bouchardat, Laborde, Rabuteau, Liné e Delpech, Eulenburg, Oettinger, Erlenmeyer). Fra questi Oettinger trovò la narceina molto più efficace della morfina contro il molesto insonnio che suole concomitare il carcinoma del piloro. — Kersch di Praga ottenne la guarigione di un caso di tetano spontaneo mercè l'uso interno di 1 centigrm. ogni tre ore. — De Luce asserisce d'aver guarito un caso di delirio tremante con 15 centigrm. di narceina somministrati entro due giorni. — Eulenburg sostiene che nelle neuralgie di origine periferica, nelle convulsioni isteriche e nelle contratture, la narceina agisca non solo come mezzo anodino e sedativo del momento, ma come vero mezzo curativo (?), ed Erlenmeyer preferisce la narceina alla morfina negli esaltamenti dei psicopatici. — Laborde, che l'usò anche per suppositorii, vanta la narceina contro la pertosse dei bambini, Béhier contro il prurito di gola e la bronco-blennorrea dei tisici, ed Oettinger contro l'angina di petto. Noi possiamo assicurare che la narceina, al pari degli altri narcotici, non diminuisce la secrezione della mucosa, fuorchè in quei casi in cui gli urti di tosse, troppo frequenti per intenso prurito laringo-tracheale che dalla narceina possono essere diminuiti, agiscono come continuo irritamento delle vie respiratorie. — Delpech propose la narceina contro l'incontinenza d'orina (!) dei fanciulli, nella speranza che diminuisse la secrezione renale (?): noi crediamo che potrebbe giovare soltanto paralizzando il detrusore, il quale effetto raccomanderebbe però la narceina assai poco nella cura dei bambini. — Oettinger trovò utili le injezioni ipodermiche della narceina nelle neuralgie. — Fatta astrazione dei singoli casi, credo la narceina non sia generalmente preferibile alla morfina od all'oppio, ma bisogna tentarla nei casi, in cui si tratta di intolleranza per quei rimedii. — Anche Oettinger preferisce la narceina come anodino locale, non che come ipnotico solo la *dove la morfina non giova* o dove, come talvolta avviene, accresce perfino l'insonnio, esaltando l'ammalato; anzi per premunirsi contro i

molti inconvenienti dell'uso della narceina, egli la vorrebbe limitare a quei casi in cui 15 centigrm. (!) di morfina non producono fenomeni spiacevoli. Da Costa, che assicura di aver sperimentato con narceina *chimicamente pura*, la pospone addirittura, e di gran lunga, alla morfina ed all'oppio. Dopo queste osservazioni, è impossibile accettare senza reticenza le asserzioni di questi autori che dicono la narceina più tollerabile e più efficace della morfina, ed i medici quando vogliono prescrivere la narceina, siano anche avvertiti essere *il prezzo della medesima* finora tanto elevato, che la si può ordinare soltanto ad ammalati molto ricchi, in ispecie là dove si tratta di adoprarla per più lungo tempo. Negli ospedali (eccetto le cliniche dove si tratta di fare nuovi sperimenti) io, secondo tutto il fin qui detto, non esiterei di proibirne l'uso addirittura, per ragioni economiche, finchè non si scoprisse una qualche virtù particolare nella narceina che non permettesse di surrogarla con altri rimedii.

La *narcotina*, più volte tentata, è stata più volte abbandonata come medicamento. Come ipnotico fu raccomandata specialmente da Fronmüller, ma essendo troppo spesso impura per morfina, diventa pericolosa per le dosi elevate che se ne devono prescrivere. — Nelle Indie orientali la narcotina fu raccomandata ed usata come surrogato della chinina nelle febbri malariche alla dose di 1-2 grm. per giorno in soluzione acidificata (Roats, O' Shaugnessy).

La *papaverina* è raccomandata in ispecie come *ipnotico* nelle *psicopatie* (Leidesdorf, Breslauer, Baxt, Stork). Leidesdorf vanta in ispecie l'azione rilasciante della papaverina sui muscoli de' maniaci furiosi, e ne dà l'idroclorato internamente e per injezioni ipodermiche alla dose di 4 centigrm. in 60 goccie di acqua, dose che si dà all'ora del pranzo (perchè l'azione si manifesta tardi) e si ripete il terzo o quarto giorno. Leidesdorf non trovò un progressivo diminuire dell'azione del rimedio, mentre la sostengono Baxt e Sander dopo l'uso prolungato. La papaverina non agisce contro la coprostasi, nè contro la diarrea, non giova contro l'insonnio (secondo Reissner nemmeno a 12 centigrm.), ed anche Elben dichiara la papaverina un ipnotico debole ed antineuralgico ben inferiore alla morfina. Injettata sotto la cute, promuove spesso infiammazione o suppurazione (Sichting, Elben).

La *tebaina* è stata sperimentata come *ipnotico* e *coprostitico:* ma è stata constatata inefficace (Reissner, Eulenburg), e come mezzo anodino richiede dosi molto elevate (Rabuteau), almeno 6 centigrm. per injezione ipodermica.

L'*acido meconico*, spacciato da Sertürner per un intenso veleno, che producesse convulsioni, dispnea e consunzione, e che servisse bene contro la tenia, fu dichiarato di nessun valore terapeutico e di debole azione fisiologica da Fenoglio, Sömmering e Mulder.

Più scarse e molto meno sicure sono le nozioni che possediamo intorno all' azione degli altri componenti dell' oppio, per cui crediamo di poterle trasandare in un libro destinato ad essere guida del medico pratico, e non un archivio di notizie incerte ed inconcludenti.

§ 586. — Parte farmaceutica riguardo all'oppio.

L'oppio è il lattice essiccato o preparato del *Papaver somniferum L.* (*Papaveraceæ*), pianta oriunda dall'Asia e dall' Egitto, coltivata ed inselvatichita in Europa. Per ricavare l'oppio, le teste immature del papavere vengono incise di sera ripetutamente, finchè ne esca del lattice, e questo viene raccolto ed esposto al sole, almeno per un giorno, col che si riduce ad una massa solida bruno-oscura, che si forma in pani (pani d'oppio), e di solito si avvolge in foglie di papavere (Hirzel).

Nel commercio si distinguono varie specie: 1.° L' *oppio bizantino*, ossia *oppio di Costantinopoli* (*Opium byzantinum s. costantinopolitanum*), la cui prima qualità si trova in pani irregolari grandi e schiacciati, e la cui qualità inferiore si spedisce in piccoli pezzi lenticolari, del diametro di circa 5-6 centimetri, involti in foglie di papavere, nerastri, alquanto mucilaginosi e di debole odore (Guibourt, Little). Sciolto in alcool bollente non offre residui di teste di papavere nel rimasuglio insolubile, come si osservano nella specie seguente. — 2.° L'*oppio di Smirne* (*Oppium smyrnæum*), che si spedisce nella forma di pani rotondeggianti, più o meno appiattiti, di diversa grandezza, non altrepassanti di solito un chilogrammo, avvolti in foglie di papavere e cospersi colle capsule di una specie di *Rumex* (Pereira); esso costituisce una massa esternamente bruna, dura, internamente bruno-gialla o giallognola, dello splendore di cera, ed inugualmente molle, che trattata fra le dita rammollisce ancora di più e si presenta (Guibourt) composta di piccoli granuli (lagrime d'oppio, *Opium in lacrymis*) fra di loro uniti, secondo Little, per mezzo di saliva (?), i quali differenziano questa specie dalla precedente; è di sapore acre-amaro, di odore particolare poco aggradevole, assopente, e si scioglie parzialmente in alcool ed in acqua. Queste due specie d'oppio vanno anche sotto il nome di *oppio di Levante* od *oppio turco*. — 3.° L'*oppio egiziano* o *tebaico* (*Opium ægyptiacum s. thebaicum*), in forma di pani molto asciutti, piatti tondeggianti del diametro di 7-8 centimetri, di massa omogenea, involti in foglie attraverso le quali l'oppio traspare, e dalle quali riceve un solco longitudinale corrispondente al nervo mediano della foglia involgente: i pani sono di colore rossastro e di odore debole che sa un po' di muffa. — 4.° L'*oppio indico* (*Opium indicum*), di cui si conoscono cinque qualità: *a.* *l'oppio di Malva ottimo*, in pani quadrangolari, lunghi circa 8 centim., larghi 2-3 centim., bruno-nerastri, di debole odore, unti con olio e sparsi di foglie (Little); *b.* l'*oppio di Malva inferiore*, in pani piatti, d'odore particolare simile a quello di fumo, non coverti di foglie; *c.* l' *oppio di Cutch*, abbastanza raro, in piccoli pani piatti, di odore debole involti di foglie; *d.* l'*oppio di Patna*, in pani quadrangolari, lunghi circa 8 centim.,

grossi 2-3 centim., duri, splendenti, bruno-neri, di odore debole, coperti da tavole di mica sottili; *e.* l'*oppio di Benares*, in palle di circa 2 chilogrammi, esternamente dure, internamente molli, di forte odore ed acre sapore, involte in foglie ad esse incollate (LITTLE). L'oppio di Patna e di Benares viene chiamato da PEREIRA *oppio di Bengala.* — Esaminando l'oppio delle Indie col microscopio, vi si trova dell'amido di frumento, e non di riso (SCHROFF), e cristalli prismatici, solubili in molta acqua, in acido acetico, solforico e cloridrico, insolubili in alcool ed etere; una soluzione lunga di percloruro di ferro li scioglie assumendo un colore rosso di sangue; la soluzione in acido acetico si intorbida per acido ossalico ed ammoniaca. Per queste reazioni si credono consistenti di meconato di calce (SCHROFF). — 5.° L'*oppio persiano* od *oppio di Trebisonda* (*Opium persianum*), in forma di bastoncini cilindrici, lunghi 15 centim. incirca e larghi 1-2 centim., involti in carta, di massa omogenea, di sapore amarissimo, di odore forte e di colore bruno, è una qualità rara nel commercio, e di pochissimo valore (PEREIRA, MERK). Col microscopio, vi si trovano spesso moltissimi granuli di amido di frumento, ed inoltre gruppi di piccoli cristalli, analoghi a quelli trovati nell'oppio delle Indie (SCHROFF). — 6.° L'*oppio francese* od *affio* (*Opium gallicum s. Affium*), in pani pesanti 50 grm., involti in carta imbevuta di olio, fragili, di colore rosso-bruno-oscuro (AUBERGIER). — 7.° L'*oppio inglese* (*Opium anglicum*), in palle, oppure in pani schiacciati, involti in foglie, di forte odore. — 8.° L'*oppio tedesco* (*Opium germanicum*), ottenuto dal papavere coltivato in Germania. — 9.° L'*oppio italiano* od *oppio di Napoli* (*Opium italicum s. neapolitanum*), prodotto da SAVARESI e SAXE (nel 1808) in due qualità, una per scarificazione delle teste di papavere, e l'altra per spressione delle medesime; può ottimamente servire. — 10.° L'*oppio di Grecia* (*Opium græcum*), serve bene come il precedente.

I componenti caratteristici dell'oppio sono la *morfina*, la *codeina*, la *tebaina* (o *paramorfina*), la *formina* (o *pseudomorfina*), la *metamorfina*, l'*opianina* e la *papaverina*, la *narcotina* (od *opiano*), la *narceina*, la *porfirosina* (*opina* di BERZELIUS), la *protopina*, la *criptopina*, la *idrocotarnina*, la *readina*, la *lantopina*, la *laudanina*, la *laudanosina*, la *codamina*, la *meconidina*, che sono sostanze di carattere alcaloide, la *meconina*, che è una sostanza chimicamente indifferente, e finalmente l'*acido meconico*. Inoltre l'oppio contiene ancora un principio odoroso volatile grasso, gomma arabica, mucilagine vegetale, resine, gomma elastica, sostanze estrattive gommose ed acqua (MULDER), meconato di calce (SCHROFF) e glucosio (MAGNES-LAHENS), senza parlare di varie altre sostanze meramente accidentali e spesso per frode aggiunte all'oppio, come sarebbero olii grassi (di lino, di papavere, ecc.), granelli di uva, catecù, estratti di chelidonio, di glaucio rosso, di liquirizia, di lattuca virosa, di asfodelo ramoso, ecc., foglie di stramonio, di papavere, e varie polveri vegetali (amido, salep, ecc.), epidermide di teste di papavere, terra, sabbia, bolo armeno, pezzi di piombo, ecc. Anche sterco bovino vi si è trovato. Le proporzioni di questi singoli componenti variano notevolmente nelle singole qualità di oppio. Oppio buono deve contenere almeno 10 % di

morfina, ma vi hanno delle specie che ne contengono perfino 20 % e più, ed altre che ne contengono appena 1 %. Si è osservato che specialmente la narcotina può sostituire la morfina, vale a dire che diminuendo questa quella abbonda.

MERK stima come superiore a tutte le altre qualità l'*oppio di Costantinopoli;* in una specie di questo trovò 15-16 % di morfina con traccie appena di codeina, in un'altra 10-12 % di morfina, in una terza 8 %. All'invece PEREIRA, GUIBOURD e SCHINDLER (il quale ultimo in una specie di oppio di Costantinopoli non trovò che 4,50 % di morfina) preferiscono l'*oppio di Smirne* come più ricco di morfina, ma in ogni caso la proporzione dei singoli componenti è variabilissima anche in questo. Così MULDER, analizzando cinque specie d'oppio di Smirne, trovò la morfina oscillante fra 2,85 e 10,84 %, la narcotina fra 6,55 e 9,63 %, la codeina fra 0,62 e 0,86 %, la narceina fra 6,66 e 13,24 %, la meconina fra 0,31 e 1,38 %, e l'acido meconico fra 3,97 e 7,62 %. — Nell'*oppio d'Egitto* SCHINDLER trovò 7 % di morfina, e 2,86 % di narcotina, ed anche MERK vi trovò 6-8 % di morfina con molto acido meconico. — L'*oppio delle Indie* mostra pure grande varietà di proporzione della morfina; quello di malva contiene 3-8 %, quello di Bengala 8 %, (METTENHEIMER, MERK), oltre 3 % di narcotina, 0,5 % di codeina, 1 % di tebaina, 0,5 % di porfirosina e traccie di meconina (MERK). L'*oppio di Persia* conterrebbe appena 1 % di morfina (MERK). L' *oppio di Francia* conterrebbe, secondo PELLETIER, 10,38 % di morfina, e secondo PETIT, che analizzò l'oppio di Provins, 16-18 %; all' incontro DUBLANC non vi trovò che 2 % di morfina e 7 % di narcotina, ed AUBERGIER constatò sopra oppio da lui stesso prodotto, che la proporzione di morfina vi può variare da 1,52 a 17,04 % di morfina. Nell'*oppio di Algeri* fu trovata la morfina pura nella quantità di 10,75 % (PAYEN). L'*oppio inglese* conterrebbe, secondo PETIT, soltanto 5 % di morfina. L'*oppio tedesco*, altre volte poco stimato, può pure contenere molta morfina e narcotina; così in quello di Erfurt BILTZ trovò 16,50 — 20,00 % di morfina con 9,50 — 6,25 % di narcotina (più di questa nelle specie più povere di quella) e 15 — 18 % di acido meconico; in una specie d'oppio di Erfurt, prodotta dal papavere co'semi bianchi BILTZ constatò 6,85 % di morfina, 33 % di narcotina e 15,30 di acido meconico. Da ciò si vede che l'oppio dello stesso paese, e nello stesso clima, può variare assai nella sua bontà, che dipende dalla quantità relativa de'suoi componenti. L'oppio contiene tanto meno morfina, quanto più mature sono le capsule (benchè queste contengano meno lattice e diano quindi anche meno oppio), ed inoltre v'influisce moltissimo la varietà della pianta; così il lattice del papavere dal seme bianco è più povero di morfina, mentre è più ricco di narcotina; ma, come dimostrò HIRZEL, anche il modo di coltura, l'asciuttezza od umidità di una stagione, la cura nel raccogliere il lattice, e sopratutto la qualità del terreno spiegano una grandissima influenza sulla bontà dell'oppio ricavata dalla stessa specie di papavere.

Per esaminare la quantità della morfina contenuta nell'oppio, GUILLERMOND e DE VRY lo estraggono con alcool ed aggiungono dell'ammoniaca,

per precipitare la morfina e narcotina, che poi si lavano con acqua, e si fanno digerire in una soluzione allungata di solfato di rame: in questo modo si scioglie la morfina che diventa solfato, mentre la narcotina, che non agisce sul sale di rame, resta insolubile indietro; si filtra la soluzione di solfato di morfina e se ne leva ogni rimasuglio di solfato di rame per mezzo di acido solfidrico (che produce un precipitato di solfuro di rame), e poi si precipita la morfina novellamente con ammoniaca, col che la si ottiene sufficientemente pura.

Sotto il punto di *vista farmaceutico* dobbiamo considerare separatamente i *preparati dell'oppio intiero* che contengono parecchi de' suoi più importanti componenti, ed i *preparati dei singoli componenti dell'oppio*, nei quali entra un solo e determinato elemento oppiaceo. In questo paragrafo ci occuperemo solo dei primi; ossia dei *preparati dell'oppio intiero*, che sono i seguenti:

1.° *Estratto acquoso d'oppio* ossia *Estratto tebaico* (*Extractum Opii aquosum s. gummosum, Extractum thebaicum, Opium depuratum*), che si prepara facendo macerare 1 p. di oppio polverizzato con 4 p. di acqua piovana, spremendo e decantando il liquido e lasciandolo riposare e sedimentare, per poi filtrarlo ed essiccarlo fino all'asciuttezza, col che si ottiene un estratto secco polverizzabile, di colore bruno-rosso, di sapore amaro, privo dell'odore caratteristico dell'oppio, il quale si scioglie incompletamente nell'acqua. Contiene specialmente morfina e codeina, poca narcotina. Fu ritenuto da Orfila per più attivo dell'oppio, ma è stato constatato uguale al medesimo in efficacia da Th. Husemann. Si somministra internamente nelle stesse dosi dell'oppio, ossia nella dose di 1-5-10 centigr. per volta e di 10-20, fino a 40-50 centigr. al giorno; la miglior forma è quella di polvere, ma lo si dà anche in soluzione (per esempio con gomma, in emulsione amigdalina od in mistura oleosa), non che in pillole. — Si adopra inoltre *esternamente* per gargarismi e collutorii nelle ulceri buccali, nella stomatite cruposa, nel mughetto, nella faringite catarrale, cruposa o flemmonosa, nell'odontalgia, ecc. a $^1/_2$ — 1 grm. sopra 200 grm. di acqua; per clisteri nelle ulceri, erosioni e carcinomi del retto e per injezioni nelle erosioni ed ulceri della porzione vaginale dell'utero, nella leucorrea con dolore, nel vaginismo, nella gonorrea acuta, ecc. a $^1/_2$ — 1 $^1/_2$ grm. sopra 200 grm. di acqua; per injezioni sottocutanee (per il quale scopo però è preferibile una soluzione di morfina) ad 1-5 centigrm. per volta; per inalazioni col nefogeno nei casi di ulceri o catarro con prurito ostinato nella laringe o trachea o di dolore nei bronchi, crescenti fortemente nell'inspirazione, a 2-20 centigrammi sopra 200 grm. di acqua da nebulizzarsi; per linimenti ed unguenti a 1-3 grm. sopra 20 grm. di olio o di sugna e cèra.

2.° *Estratto d'oppio senza narcotina* (*Extractum Opii sine narcotino*), introdotto da Magendie, ed ottenuto per mezzo di ripetuta digestione dell'estratto acquoso di oppio in etere con consecutiva evaporazione; agisce, secondo Sobernheim, solo come narcotico e si dà a 1-15 centigrm. per volta.

3.° *Estratto alcoolico di oppio* (*Extractum opii alcoholicum*), che

si ottiene macerando ripetutamente l'oppio tagliato in lamine sottili in alto, sottoponendo il tutto alla distillazione, ed evaporando il residuo alla consistenza di estratto. Da 100 p. di oppio si possono ricavare 50 p. di estratto alcoolico (SOUBEIRAN).

4.° *Polvere di Dover* (*Pulvis ipecacuanhæ opiatus s. Pulvis Doveri*), che è una massa polverulenta composta di 1 p. d'oppio, 1 p. di radice d'ipecacuana, ed 8 p. di solfato potassico. — La *polvere di Dover viennese* (*Pulvis Doveri austriacus*) contiene 1 p. d'oppio, 1 p. di ipecacuana ed 8 p. di zucchero, per la quale ragione serve come ottimo stitico, mentre la polvere di Dover col solfato potassico merita essere preferita a scopo anodino ed ipnotico in casi in cui si vuole evitare la stitichezza. — Ambedue queste specie di polvere di Dover contengono sopra ogni 10 centigrm. 1 centigrm. di oppio, oltre 1 centigrm. d'ipecacuana, e si dànno nella dose di 5-30 centigrm., più volte al giorno, od anche a 1/2 grm. in una sola volta. — La *polvere di Dover francese* (*Pulvis Doveri gallicus*) consiste di solfato di potassa, nitrato di potassa (ana p. 125), oppio puro, radice d'ipecacuana e radice di liquirizia (ana p. 32); contiene perciò sopra ogni circa 7 1/2 centigrm. 1 centigrm. doppio, ed è a posporsi alle specie succitate, in cui la proporzione dell'oppio è più comoda a rintracciarsi nelle dosi ordinate. — Un'altra formula prescrive 1 p. d'ipecacuana, 1 p. d'oppio, 4 p. di solfato di potassa e 4 p. di nitrato di pot ssa (1).

5.° *Polvere pillolare di oppio e cinoglosso* (*Pulvis pilularum ex opio et cynoglosso*), che è una massa polverulenta, composta di oppio puro, semi di giusquiamo, radice di ginoglosso (ana p. 4), olibano, mirra (ana p. 6), storace, cariofilli aromatici e cannella forte (ana p. 2), e si adopra per costruirne una massa pillolare mediante spirito saponato od estratto liquido di liquirizia; ogni 15 centigrm. di questa polvere contengono 2 centigrm. d'oppio. Se ne dànno 10-50 centigrm. per volta. Ora è poco usata.

6.° *Pillole antodontalgiche* (*Pilulæ antodontalgicæ*), preparate di una massa pillolare composta di oppio, estratto di belladonna, estratto di giusquiamo (ana p. 2), olio etereo di cariofilli (p. 3) e radice di piretro (p. 6), pesanti ciascheduna 5 centigrm. soltanto, e cosperse di polvere di cariofilli aromatici; si portano nella cavità del dente cariato che duole.

7.° *La tintura d'oppio semplice, o tintura anodina d'oppio* ossia *tintura tebaica* (*Tinctura Opii simplex s. Tra. thebaica s. Tra. anodyna opii*), che si prepara facendo digerire 1 p. di oppio in 6 p. di alcool diluito alla temperatura di 20 centigdi; ogni 2 goccie del liquido filtrato contengono 1 centigrm. d'oppio. Questa tintura, chè è limpida bruno-rossastra, contiene specialmente morfina, codeina e narcotina. Si dà *internamente* agli adulti nella dose di 5-15 goccie, ai fanciulli in quella di 1-3 goccie; è fra tutti i preparati d'oppio quello che più vo-

(1) Moltissimi autori scrivono *pulvis Doweri, polvere di Dower*, mentre si è dimostrato da PHOEBUS, che esattamente si deve scrivere *pulvis Doveri, polvere di Dover*.

lontieri si dà anche ai bambini, purchè siano di età superiore ai due anni. Si usa anche *esternamente* per collirii, tinture antodontalgiche, ed injezioni ipodermiche; meno bene come aggiunta ad unguenti e linimenti.

8.° *Tintura d'oppio crocata*, o *Laudano liquido di Sydenham* (*Tinctura opii crocata, s. Laudanum liquidum Sydenhami, s. Tinctura opii composita, s. Vinum Opii aromaticum*), che si prepara nel miglior modo facendo digerire 2 p. di oppio ed 1 p. di zafferano in 12 p. di alcool diluito o di acqua spiritosa di cannella; è di colore giallo-bruno-rosso carico, e contiene pure in ogni 2 goccie 1 centigrm. d'oppio, ma è per lo zafferano molto più irritante della precedente. Si dà pure a 5-15 goccie agli adulti, meno volontieri nella dose di 1-3 goccie ai ragazzi, fuorchè in casi di diarrea ostinata; si usa molto volontieri anche per collirii nella dose di 5-10 goccie sopra 100 grm. di acqua di rosa, non che per tinture antodontalgiche e per clisteri. — Devo in questo luogo ricordare che in Italia, come in Francia, si suole abusivamente intendere per « Laudano » sempre la tintura crocata d'oppio ossia il laudano liquido di Sydenham, ciò che è ingiusto, perchè *laudano*, come *meconio*, è il sinonimo di *oppio*, e per « laudano puro » si deve intendere oppio puro.

9.° *Tintura d'oppio vinosa* (*Tintura Opii vinosa*), che si prepara facendo digerire 1 p. di oppio in 8 p. di vino di Malaga e 2 p. di alcool; è bruno-rossa, spiritosa, amaro-aromatica, e contiene in ogni 10 parti 1 p. di oppio. Si dà a 5-10 goccie, specialmente nella diarrea.

10.° *Tintura d'oppio fermentata* od *Acquavite d'oppio* o *Laudano liquido di Rousseau* (*Tinctura oppii fermentata s. Alcohol Oppii s. Laudanum liquidum Rousseau*), che si ottiene facendo fermentare oppio (125 p.), miele bianco (375 p.), acqua calda (875 p.), e lievito di birra (8 p.), distillando e rettificando due volte nel bagno-maria il distillato alcoolico, ed evaporando la soluzione estrattiva d'oppio alla rimanenza di 320 grm., aggiungendovi poi il distillato alcoolico-oppiato. Segna 15° Baumé, ed 1 grm. uguale a 30 goccie, contiene circa 10 centigrm. di oppio, ossia ogni 3 goccie contengono 1 centigrm. d'oppio. Si dà agli adulti nella dose di 5-25 goccie ed ai fanciulli cresciuti a 2-5 goccie.

11.° *Tintura di oppio benzoica* (*Tinctura di opii benzoica s. Elixir paregoricum*), che si prepara facendo digerire 1 p. di oppio con 4 p. di acido benzoico sublimato (fiori di benzoe), 1 p. di canfora e 1 p. di olio di anice con 192 p. di spirito di vino. È un liquido limpido giallognolo, che sopra 2 grm. contiene 1 centigrm. di oppio. Si usa adesso poco; in alcuni paesi l'adoprano contro la pertosse dei bambini ed in altre malattie respiratorie dell'età fanciullesca, a 5-15 goccie per dose; quanto agli adulti, la tintura benzoica di oppio si usa più come sudorifero ne' reumatismi acuti e specialmente nelle neuralgie reumatiche, a 1-5 grm. per volta.

12.° *Tintura d'oppio ammoniacale* (*Tictura Opii ammoniacata*), che si ottiene facendo macerare per otto giorni 4 p. di oppio, 6 p. di zafferano, 75 p. di ammoniaca liquida e 175 p. di spirito di vino; secondo i codici scozzese e francese si aggiungono ancora 6. p. di fiori di

benzoe ed 1 p. di olio etereo d'anice, col che questa tintura si avvicina molto alla precedente.

13.° *Tintura d'oppio acetica* o *nera* ossia *Aceto d'oppio*, o *Goccie nere* o *Liquore sedativo d'oppio di Battley*, *Blackdrops* (*Tinctura Opii acetica, Tinctura Opii nigra s. Acetum opii s. Liquor Opii sedativus Battley*), che si prepara secondo diverse ricette e quindi varia molto in forza. Un buon preparato si ottiene facendo bollire 8 p. di oppio, 3 p. di noci moscate ed 1 p. di zafferano in 96 p. di aceto, aggiungendovi poi 8 p. di zucchero e 4 p. di lievito di birra, e lasciando fermentare questo miscuglio per sei settimane, per filtrarlo poi ed evaporarlo fino al residuo di 32 parti. È un liquido bruno-nero, della consistenza di un sciroppo lungo, e del peso specifico di 1, 2. Un'altra preparazione di black-drops contiene in ogni 2 parti 1 p. di oppio. Si dà a 1-5 goccie agli adulti, ed è specialmente utile nella diarrea fermentativa ed in quella da catarro cronico.

14.° *Liquore d'oppio di Porter* (*Liquor opii Porteri*), che si usa molto in America in sostituzione del black-drops inglese, e consiste di 125 p. d'oppio, digerite per ventiquattr'ore in 64 p. di acido nitrico e 500 p. di acqua bollente.

15.° *Acqua d'oppio* (*Aqua opii*), che si ottiene distillando 1 p. d'oppio con 10 p. d'acqua e raccogliendo 5 p. di distillato; è quasi incolora, ha odore d'oppio e sapore amarognolo; si adoprava specialmente come costituente di collirii, perchè per le altre indicazioni è di azione troppo malsicura.

16.° *Sciroppo d'oppio* o *Sciroppo laudanizzato* (*Syrupus opiatus s. Syrupus Laudani*), che contiene 6 p. di estratto d'oppio acquoso in 100 p. di vino di Xeres o di Malaga e 2900 p. di sciroppo di Liquirizia; contiene sopra 5 grm. soltanto 1 centigrm. di estratto d'oppio, e si usa a 1-5 cucchiarini, specialmente nelle malattie degli organi respiratorii con tosse stizzosa.

17.° *Teriaca* od *Elettuario teriacale* (*Electuarium Theriaca*), che contiene oppio, radice di serpentaria, radice di valeriana, bulbo di scilla marittima, cardamomo, cariofilli, cannella, radice di zedoaria, mirra, e solfato di ferro (ana p. 1) e radice d'angelica (p. 6) uniti mediante vino di Malaga (p. 1) e miele despumato (p. 12) in forma di elettuario. È di colore nero e contiene in ogni grammo 1 centigrm. d'oppio. Non si adopra più internamente, ed anche l'uso esterno nelle neuralgie reumatiche ne è presentemente quasi del tutto abbandonato. — Ancora più composta ed irrazionale fu l'antica *teriaca veneziana* (*Teriaca Andromachi*) che nell'epoca del fiore della polifarmacia si dice essere stata venduta sulla piazza di S. Marco in Venezia e che sarebbe stata composta di nientemeno che 160 ingredienti! . . . .

18.° *Diascordio oppiato* (*Diascurdium opiatum*), che si prepara in varie maniere e quindi contiene diverse sostanze; secondo *Orosi* consisterebbe di polpa di cassia, storace (ana 2 p.), galbano ed estratto acquoso secco di oppio (ana 1 p.). Si usò come anodino nelle coliche intestinali, fino ad 1 grammo al giorno, ma presentemente non si adopra più.

19.° *Empiastro d'oppio* (*Empiastrum opiatum s. cephalicum*), un empiastro resinoso eccitante ed alquanto irritante, che si prepara liquefacendo resina di terebentina (p. 25), elemi (p. 8) e cera gialla (p. 5), ed aggiungendo alla colatura oppio (p. 2), resina di benzoe (p. 4), olibano (p. 8) e balsamo peruviano (p. 1); è tenace, bruno e si usa esternamente collo stesso vantaggio di tutti gli empiastri resinosi nelle neuralgie e nel reumatismo cronico delle giunture, dove giova specialmente coprendo e mantenendo calda la località dolente; sono piu le sostanze resinose che non l'oppio cui spettano gli effetti dell'empiastro.

Molti altri preparati d'oppio trovansi ancora nel commercio e nei varii codici farmaceutici, che non possiamo qui enumerare. Ci contentiamo di nominare soltanto il *cordiale di Godfrey* (*Godfreys cordial*), che, dato troppo facilmente ai bambini contro la tosse e come ipnotico, è stato causa di molti avvelenamenti involontarii.

§ 587. — Parte farmaceutica riguardo ai singoli componenti dell'oppio.

A. La *morfina* (*Morphium*), scoperta nel 1816 da Sertürner, è una sostanza composta di carbonio, idrogeno ed ossigeno che si ottiene estraendo ripetute volte con acqua fredda 8 p. di oppio puro ridotto a piccoli pezzi, levandone mediante filtrazione il residuo contenente la narcotina, aggiungendo al liquido 1 p. di bicarbonato di potassa, facendolo bollire, e filtrandolo di nuovo, per lasciarlo poi a riposo, onde vi si possano sviluppare i cristalli di morfina. Ad ogni 4 p. di questa morfina impura si aggiungono 14 p. di acqua distillata e poi tante goccie di acido solforico puro, quante sono necessarie alla completa soluzione della morfina; si allunga finalmente il liquido con 40 p. di spirito di vino rettificatissimo, e si aggiunge dell'ammoniaca caustica in quantita da eccedere leggermente l'acido, nel quale modo si ottengono i cristalli di morfina purissima. — Oppure si prepara la morfina, facendo bollire in acqua dell'oppio sminuzzato, aggiungendo alla decozione un eccesso di acqua di calce, filtrandone il precipitato, ed evaporando il liquido coll'aggiunta di cloruro d'ammonio; la morfina impura che così si ottiene, viene sciolta in acido cloridrico ed il liquido viene esposto alla cristallizzazione; i cristalli mediante ripetuta cristallizzazione vengono liberati dal cloridrato di narcotina, vengono poi sciolti in acqua calda; la morfina pure se ne precipita mercè l'ammoniaca caustica, e per averla purissima la si lascia cristallizzare da una soluzione alcoolica.

La morfina cristallizza in prismi rombici diritti, incolori, splendenti, inodori, di sapore amarissimo, di reazione alcalina, quasi insolubili nell'acqua fredda, poco solubili nell'acqua bollente (solubili in 1000 p. della prima, in 400 della seconda), solubili nell'alcool (in 13,3 p. di alcool caldo) e negli olii grassi, insolubili nell'etere (Löwig). La morfina viene dapprima arrossata, poi ingiallita dall'acido nitrico, e resa azzurra dal percloruro di ferro; l'acido jodico a contatto di morfina si decompone, lasciando sprigionarsi il jodo puro e perdendo l'ossigeno. La sua formola

chimica sarebbe, secondo Löwig, $NC_{36}H_{20}C_6$, ma si esprime più semplicemente per M. — Fusa coll'acido cloridrico in tubo chiuso, la morfina dà come prodotto secondario l'*idroclorato di apomorfina*, che è un *emetico* di molta efficacia. La tratteremo in un'appendice agli oppiacei.

La morfina dà cogli acidi dei sali, molti dei quali sono introdotti nell'uso pratico. I sali di morfina che possiede la farmacia, sono i seguenti:

1.° Il *cloridrato* od *idroclorato di morfina* (*Morphium muriaticum s. hydrochloricum, s. chlorhydricum*), che cristallizza in aghi disposti a modo di penna, è incoloro, inodoro, di sapore amaro, solubile in 20 p. d'acqua fredda, meglio solubile nell'acqua calda e nell'alcool; la sua forma chimica sarebbe: M,HCl + 6HO. È fra tutti i preparati di morfina quello che meglio risponde ai bisogni del medico, perchè è di azione più pronta e più costante. Le dosi furono da noi citate a pag. 42.

2.° L'*acetato di morfina* (*Morphium aceticum*), che si trova in piccoli cristalli incolori, od anche in masse amorfe e polverulente bianche, di sapore amaro, d'odore di aceto; è solubile in acqua, ma meno del precedente, e solo poco solubile in alcool ed ha la formola chimica: M, Ac + HO. Dopo l'idroclorato di morfina viene preferito a tutti gli altri sali; solo è necessario di aggiungere alcune goccie di acido acetico, quando lo si prescrive in soluzione.

3.° Il *tartrato di morfina* (*Morphium tartaricum*), che non viene quasi mai usato in medicina; è di un'amaritudine così intensa che se ne possono rintracciare col sapore le traccie anche nella soluzione di 1 p. sopra 2000 p. di acqua (Buchheim ed Engel).

4.° Il *citrato di morfina* (*Morphium citricum*), che non è finora molto in uso.

5.° Il *solfato di morfina* (*Murphium sulphuricum*), che si trova in piccoli cristalli prismatici incolori, di splendore madreperlaceo, molto solubili nell'acqua, della formola chimica: $M,SO_3 + 6HO$. Alcuni lo credono dello stesso valore terapeutico come l'idroclorato e dunque preferibile all'acetato, la dose però è minore per il solfato di morfina, di cui non si può dare che $^1/_2$ centigrm., ed al più 1 centigrm. per volta.

6.° L'*idrocianato di morfina* (*Morphium hydrocyanicum*), che si prepara esponendo della morfina (recentemente precipitata coll'ammoniaca e sospesa in acqua) alla influenza di acido cianidrico, lavando il sale neoprodotto con acqua distillata, sciogliendolo in alcool ed evaporando questa soluzione, col che si ottengono cristalli aghiformi di sapore leggermente amaro, alquanto solubili in alcool, poco in acqua e in olii grassi, della formola chimica: M, HCy + HO. Si riconosce questo preparato mediante la tintura di jodo che, aggiunta in piccola quantità alla soluzione alcoolica, si scolora (formando cianuro di jodo), e mediante il joduro di potassio che, aggiunto in eccesso, produce un precipitato bruno. — A temperatura elevata si decompone in ammoniaca e sostanze empireumatiche. Ma anche a temperatura ordinaria perde molto presto l'acido cianidrico, per cui volendolo prescrivere internamente, è meglio produrlo per così dire nello stomaco, facendo prendere all'infermo contemporaneamente acetato di morfina e cianuro di potassio in parti uguali.

7.° Il *meconato di morfina* (*Morphium meconicum*), che è la combinazione naturale nella quale la morfina esiste nell'oppio, e per l'incostanza della sua azione, o meglio della sua composizione, non ha alcun valore terapeutico.

8.° Il *valerianato di morfina* (*Morphium valerianicum*), che al pari di tutti i valerianati non vale nulla in pratica, perchè il tanto volatile acido valerianico se ne sfugge in breve tempo, dopo la sua preparazione, per cui l'ammalato non riceve quasi mai un effettivo valerianato di morfina.

La farmacia possiede inoltre come preparato particolare lo *sciroppo di morfina* (*Syrupus morphii*), che consiste di 1 p. di idroclorato di morfina, 100 p. d'acqua e 1900 p. di sciroppo semplice, e che contiene in 20 grm. 1 centigrm. di morfina. Si usa a 1-5 cucchiarini nelle malattie degli organi respiratorii con prurito laringeo.

B. La *codeina* (*Codeinum*), scoperta nel 1833 da Robiquet, si ottiene decomponendo una soluzione concentrata di oppio con cloruro di calcio, precipitando con ammoniaca la morfina, ed evaporando il liquido rimanente. Si ottengono piccoli cristalli ottaedri o prismi rombici bianchi, inodori, di sapore amaro, di reazione alcalina, solubili in acqua, alcool, etere ed ammoniaca, quasi insolubili in liquore di potassa caustica, non colorati in rosso dall'acido nitrico, nè in azzurro dal percloruro di ferro. La formola chimica della codeina è: $C_{36} H_{21} NO_6 + 2HO$ (Anderson e Gerhardt). La soluzione di codeina, trattata con acido solforico in eccesso, e precipitata con carbonato di soda, dà una modificazione amorfa della codeina, ch'è insolubile nell' acqua, ma solubile nell'alcool. — Nel commercio si trova per la somiglianza dei cristalli spesso *falsificata* o perfino scambiata coll'arseniato di soda. — Magendie sperimentò l'*idroclorato* ed il *nitrato di codeina*, e Fronmüller il *solfato di codeina*, sali più solubili della codeina pura, e da darsi quindi in dose minore. — Gli *sciroppi di codeina* del commercio francese non sono da raccomandarsi, perchè di diverso titolo riguardo al contenuto di codeina.

C. La *narceina* (*Narceinum*), scoperta da Pelletier, è una sostanza cristallina chimicamente indifferente, che si trova sotto la forma di aghi sottili, bianchi, di sapore amarognolo, solubili in alcooi, acido cloridrico, acido solforico ed acido acetico, poco solubili in acqua (secondo Oettinger in 1285 p., secondo Kersch solo in 1908 p. di quest'ultima), insolubili nell'etere; la sua formola chimica è $C_{46} H_{29} NO_{18}$ (Robertson). Col cloruro d'oro dà un precipitato giallo solubile al calore; la tintura di jodo aggiunta alla soluzione acquosa di narceina, la intorbida sprigionandosi il jodo, e produce un precipitato azzurro solubile nell'ebollizione; l'acido tannico intorbida la soluzione acquosa; l'acido nitrico colora la narceina sul vetro d'orologio in giallo (non in rosso come la narcotina), e ne sviluppa bolle di gas; l'acido solforico la tinge pure in giallo, a temperatura più elevata in rosso e finalmente in nero, così però che gli strati sottili appajono violetti. Non si liquefa neppure alla temperatura di 100° C., benchè altri sostengano che si fonde già à 92° (Robertson).

D. La *narcotina* (*Narcotinum*), detta impropriamente anche *sale di Derosne,* perchè scoperta da Derosne nel 1803; si prepara estraendo con etere dell'oppio polverizzato o dell'estratto acquoso di oppio e lasciando cristallizzare la soluzione eterea; oppure facendo bollire con acido acetico il residuo dell'oppio già trattato con acqua e privato della morfina, filtrando e precipitando il liquido con ammoniaca, sciogliendo poi la narcotina precipitata nell'alcool e purificandola con carbone animale; si filtra di nuovo e si evapora per ottenere i cristalli di narcotina, che si presentano in forma di aghi o prismi romboidali, aggruppati in fascetti, incolori, inodori, insolubili nell' acqua fredda, solubili in alcool, etere, ed olii grassi ed eterei. Acido nitrico colora la narcotina in rosso. La narcotina è di reazione chimica neutra, per cui la si considera come sostanza indifferente; essa dà combinazioni chimiche tanto cogli acidi, quanto con basi, ma le medesime sono assai facilmente decomponibili. Alcuni la credettero un alcaloide. — Trattata con acido solforico e perossido di manganese, si trasforma in una sostanza di carattere alcalino più spiegato, e denominata *cotarnina* (*Cotarninum*), agisce *similmente al curare,* ma molto più debolmente (Buchheim e Loos). Molto più velenoso è un altro prodotto di decomposizione, una *combinazione cioè di acido cloridrico coll'acido cotarnaminico* (*Acidum cotarnaminicum cum acido muriatico*), che a 0-10 0,15 produce nei cani scosse convulsive, debolezza e paralisi motoria, con morte entro 2-3 giorni, senza alterazione delle respirazioni, della temperatura e delle facoltà mentali (Wickham Legg).

La farmacia possiede: 1. il così detto *cloridrato* od *idroclorato di narcotina* (*Narcotinum hydrochloricum*), che si presenta in forma di cristalli sottili, di sapore amarissimo, solubili in acqua ed alcool; e 2. il così detto *solfato di narcotina* (*Narcotinum sulphuricum*), che è una massa vischiosa, simile a gomma, amarissima, solubile pure in acqua ed alcool.

E. La *tebaina* o *paramorfina* (*Thebainum s. Paramorphium*) si ottiene precipitando un estratto acquoso d'oppio con latte di calce, sciogliendo il precipitato con un acido e precipitandolo con ammoniaca, e si trova in forma di cristalli incolori, aghiformi o granuliformi, di sapore metallico acre-astringente, poco solubili in acqua, più solubili in alcool ed etere.

F. La *papaverina* (*Papaverinum*) si trova in forma di piccoli cristalli lanciformi, bianchi, insolubili nell'acqua, solubili difficilmente nell'alcool e coll'etere, solubili all'invece meglio e con colore azzurro intenso nell'acido solforico concentrato.

G. La *formina* o *pseudomorfina* (*Phorminum s. Pseudomorphium*) si guadagna dall'estratto acquoso dell'oppio e si presenta sotto la forma di laminette bianche, simili a quelle di mica, inodore, insipide, solubili appena in 500 p. di acqua, insolubili in alcool ed etere. — Secondo Ma-

GENDIE è senza influenza sull' organismo, ma finora non si sono fatte sperienze sufficienti per negarle ogni azione.

H. La *porfirossina* (*Porphyroxinum*) è una sostanza di reazione alcalina.

I. L'*opianina* (*Opianum*) si ricava dall'estratto acquoso di oppio, precipitandolo con ammoniaca, sciogliendo il precipitato in alcool, scolorandolo con carbone animale, e lasciando cristallizzare la soluzione alcoolica per separare i cristalli di morfina e narcotina. I cristalli di opianina sono aghi incolori, di splendore di diamante, di sapore amarissimo, di reazione alcalina, insolubili affatto nell'acqua fredda, poco nell'alcool.

K. La *meconina* (*Meconinum*) è una sostanza chimicamente da considerarsi come indifferente; si trova in aghi bianchi splendenti, solubili in 20 p. d'acqua bollente e fondentisi a 77° sotto acqua, a 110° senz'acqua, bollenti a 156°. Si può ottenere anche riscaldando narcotina con acido nitrico e si può ricavare pure dall'acido opianico, che è un prodotto di decomposizione della narcotina.

L. L'*acido meconico* (*Acidum meconicum*), scoperto da SERTÜRNER nel 1805, è un acido cristallizzante in squame somiglianti a mica, od in prismi rombici, di color bianco, molto alterabile all'aria, inodoro, di sapore acidulo, facilmente solubile nell'acqua calda e nell'alcool; dà alle soluzioni di ossido di ferro un colore rosso di sangue e forma de' sali cristallini e solubili coi corpi alcalini. — La farmacia possiede il *meconato di soda* (*Natrum meconicum*), che fu vantato contro la *tenia*, ma messo alla prova da FENOGLIO giovò a nulla. Se ne diedero 25-30 centigrm. per dose.

APPENDICE AGLI OPPIACEI.

Apomorfina.

Apomorphium. Emeticomorphinum.

§ 588. — **Parte fisiologica e chimica.**

L'apomorfina (1), che è un derivato della morfina, è completamente priva di virtù ipnotiche, e nelle dosi non eccessivamente grandi, anche priva di virtù narcotiche. Nelle dosi finora somministrate all'uomo, e fors'anche in tutte le dosi grandi, purchè somministrata ad animali che vomitano, essa non ha che un'azione *nauseante* ed *emetica* molto energica, e la spiega non solo data per bocca, ma anche applicata per inje-

(1) Questo rimedio nuovo, che promette di diventare importante per la medicina, viene da noi menzionato in questo luogo, in appendice. La esperienza ulteriore insegnerà, dove meglio dovrà esser situato.

zione ipodermica, ciò che la può rendere molto utile in pratica e le assicura un posto importante nell'avvenire della terapeutica.

La apomorfina tanto se presa *per bocca*, quanto se applicata per *injezione ipodermica*, produce in minime dosi entro pochi minuti *vomito*, senza lasciare il minimo disturbo sia nel sistema nervoso, sia nello stomaco, cosicchè, brevissimo tempo dopo il vomito, l'individuo si sente perfettamente bene ed è capace di mangiare con appetito. Se la dose è un po' più grande, il vomito si ripete più volte, ma mai per molto tempo, ed è accompagnato da un senso di malessere generale con agitazione nervosa e bisogno di muoversi, specialmente di correre in giro; ma pure dopo non molto tempo anche qui ritorna benessere completo. Se la dose è troppo grande, il vomito manca, si osserva dapprima agitazione con movimenti giranti, poi stanchezza; gli animali si prostrano in terra eseguendo ancora dei movimenti rotatorii come dopo la picrotoxina. Dopo dosi ancora più grandi i movimenti giranti sono seguiti da inerzia e sonnolenza di più giorni, dopo di che gli animali stanno di nuovo perfettamente bene, cosicchè finora non si è osservato altro inconvniente, e la supposta possibile dose tossica letale dell'apomorfina non si è fino ad oggi constatata sopra animali che vomitano. I conigli che non vomitano, soffrono molto dall'apomorfina e dopo relativamente piccole dosi sono, seconde HARNACK, presi da agitazione, movimenti masticatorii con salivazione, dilatazione delle pupille, e dopo dosi un po' maggiori anche da aumento della frequenza di respirazione, incertezza nel camminare, atassia degli arti posteriori, e finalmente muojono sotto convulsioni, non è ancora dimostrato, se per paralisi del centro respiratorio, o dei muscoli respiratorii (HARNACK).

Nell'*uomo* le dosi emetiche di apomorfina producono dapprima *nausea*, *pena* all'epigastrio e nella regione cardiaca, rossore del volto e specialmente delle congiuntive, *aumento della secrezione di saliva*, peso alla testa e sbadiglio, — e pochi minuti dopo segue il *vomito*. Questo in qualche caso è seguito da un senso di debolezza negli arti inferiori, rumore degli orecchi, sonnolenza e sudore (SIEBERT) — ma un'ora dopo non vi ha di solito più il menomo disturbo, l'individuo sta perfettamente bene e può mangiare con appetito.

Il vomito avviene, secondo HARNACK, per eccitamento del « *centro emetico* » non identico con quello respiratorio, secondo RIEGEL e GREVE per eccitamento di fibre nervose decorrenti nel midollo spinale fino alla sesta vertebra toracica; lo stomaco non prende parte attiva all'atto del vomito.

Sul polso ed in generale sull'*azione del cuore* l'apomorfina non esercita nessuna influenza particolare; le alterazioni che si avvertono, sono quelle dovute all'atto stesso del vomito, quali si osservano anche dopo altri emetici. La *frequenza* di polso aumenta durante la nausea, secondo HARNACK per irritazione dell'acceleratore descritto nel cane con molto dettaglio da SCHMIEDEBERG, e quindi senza alterazione della pressione sanguigna: si abbassa di nuovo negli intervalli fra un vomito e l'altro, e scende dopo l'ultimo vomito per più (3-4) ore al di sotto della norma.

La *pressione sanguigna* non viene alterata nemmeno dopo l'injezione di apomorfina nel sangue (se non per quel poco che dipende anche dall'injezione di acqua); un'influenza sul cuore e sui centri e nervi vasomotorii non si potè fin'ora in nessun modo riconoscere.

La *respirazione* si comporta dopo l'apomorfina così come dopo il tartaro stibiato: coll'acceleramento della frequenza dei polsi cresce anche, ma non in rapporto diretto, quella delle respirazioni e si rende un po' irregolare, ciò che si osserva maggiormente avanti ogni vomito, alternando inspirazioni profonde e lunghe con altre superficiali e brevi — e dopo l'ultimo vomito la frequenza respiratoria ridiscende, ed arriva talvolta perfino sotto la norma.

La *temperatura* oscilla entro stretti limiti: talvolta v'ha aumento, altre volte abbassamento dopo finito il vomito, ma sempre di pochi decimi di grado soltanto. Nel cane si osservò da SIEBERT leggero aumento della temperatura durante gli sforzi del vomito, più notevole diminuzione dopo il medesimo. L'aumento iniziale è, senza dubbio, conseguenza soltanto dello spostamento del sangue, l'abbassamento consecutivo ha lo stesso significato come dopo ogni altro emetico.

Sui *nervi motori* e sui *nervi sensitivi* l'apomorfina, secondo QUEHL, non esercita nessuna influenza, sul *cervello* e sul *midollo spinale* neppure, e ciò è vero per l'uomo e per gli animali, nei quali si produce il vomito. Ugualmente i *muscoli lisci* non vengono in nessun modo alterati dalla apomorfina. Non così i *muscoli striati volontarii;* secondo HARNACK i muscoli striati della rana ed il cuore della medesima vengono paralizzati dall'apomorfina. Del resto è da notarsi, che anche nei mammiferi si constatarono (QUEHL, HARNACK) fenomeni dipendenti da paresi degli arti posteriori (andamento incerto, strascinare degli arti posteriori, ecc.): ma non è stato possibile finora distinguere se dipendevano da depressione de' centri nervosi o da paralisi muscolare. MÖRZ osservò dopo dosi maggiori disturbi motorii paretici anche nell'uomo, in due casi, e RIEGEL e BÖHM, non che LOEB, videro le dosi maggiori seguite in persone giovani perfino da collasso violento e da grande debolezza muscolare. Non si può dunque negare alla apomorfina il posto fra i narcotici: chè se non spiega sempre questa virtù , ciò è dovuto evidentemente al fatto che, producendo rapidamente il vomito, non permette essa medesima che se ne assorba una dose sufficiente a far manifeste le sue virtù narcotiche. Del resto abbiamo già detto che negli animali che non vomitano, l'apomorfina può produrre perfino la morte, e si deve riconoscere come legge, che quanto meno in un animale si produce il vomito, tanto più si hanno per l'apomorfina fenomeni di paralisi dei centri del moto volontario e della sensibilità ed anche dei muscoli striati. Nell'uomo l'apomorfina non produce narcosi nè paralisi , perchè produce prontamente il vomito: ma non si può dire che se l'uomo non vomitasse, l'apomorfina non sarebbe narcotica anche per lui.

Un'*azione irritante locale nemmeno* è data all'apomorfina: nè lo stomaco ed intestino se ne risentono dopo l'introduzione per bocca, nè la pelle ed il tessuto connettivo sottocutaneo dopo l'injezione ipodermica.

La *nutrizione generale* non soffre sotto l'uso frequente dell'apomorfina (tranne quello che può dipendere dalla sottrazione di alimento): un cane cui QUEHL fece vomitare giornalmente per 5 settimane, guadagnò in questo tempo perfino oltre un chilogrm. in peso.

Tutto ciò dimostra che l'*apomorfina appartiene ai narcotici come la morfina, solo che lo stadio d'eccitamento dopo la prima è più pronunziato e più lungo che dopo la seconda,* e che non passa con uguale facilità nello stadio della depressione.

Il vomito per apomorfina viene *impedito* dalla narcosi per *cloroformio* (QUEHL, HARNACK; secondo DAVID soltanto ritardato), dalla narcosi per *morfina*, dall'injezione precedente nelle vene di *idrato* di *cloralio*, da un'atmosfera di *ossigeno* (DAVID). Anche l'apnea precedentemente prodotta l'impedirebbe, mentre l'asfissia prodotta dopo la somministrazione dell'apomorfina non riuscirebbe più ad ostacolarlo.

Il *taglio del nervo vago* non impedisce l'effetto emetico dell'apomorfina; si credeva che rendesse il vomito più difficile o limitasse l'azione del rimedio a semplici vomiturizioni, ma SIEBERT, RIEGEL, DAVID, HARNACK, CHOUPPE e GREVE dimostrarono che il cane in posizione eretta vomita dopo l'injezione di apomorfina, anche se gli furono precedentemente recisi i pneumogastrici, e che se non vomitava negli sperimenti di QUEHL, ciò dipendeva solo dal fatto che il cane era legato supino in posizione orizzontale, e fors'anche dall'esecuzione della respirazione artificiale (KÖHLER).

Se la esperienza confermerà, contrariamente a quanto farebbero temere le osservazioni sul coniglio di HARNACK e quello sull'uomo di MÖRZ, LOEB, RIEGEL e BÖHM, che almeno nella grandissima maggioranza dei casi l'apomorfina non esercita nessun'influenza secondaria nociva o pericolosa sui nervi motorii e sensitivi, sul cervello, sul midollo spinale, sui muscoli, sul cuore e sul centro respiratorio, allora l'apomorfina, che ha il gran vantaggio di produrre sicuramente e prontamente, anche nell'uomo entro 5-20 minuti incirca, vomito transitorio, senza lasciare dietro di sè protratta nausea o debolezza od altro, sarà un arricchimento molto importante del tesoro terapeutico, e la sicurezza e prontezza della sua azione senza necessaria introduzione per bocca, anzi maggiormente guarentita dalla injezione ipodermica, dànno ad essa particolare valore, come giustamente già RIEGEL e BÖHM riconobbero, nella clientela dei bambini, specialmente dei bambini soporosi, come pure di tutti gli infermi privi di coscienza od impediti di deglutire. QUEHL ha pure dimostrato che non ha luogo un avvezzamento dell'individuo all'apomorfina (almeno nei cani): un cane dopo 5 settimane, benchè giornalmente avesse vomitato con questo mezzo, vomitò così presto e dopo così piccole dosi, se trattato a stomaco digiuno, come nel primo giorno.

Le *indicazioni particolari dell'apomorfina*, che la farebbero preferire a tutti gli altri emetici, sono date 1.° dalla *sicurezza dell'azione emetica dopo l'injezione ipodermica ne' casi di sopore*, *di disfagia* (da qualsiasi causa), di *asfissia*, e dal fatto, che dopo breve nausea segue euforia

completa — e che non c'è da temere ordinariamente quel collasso, che così spesso si avvera dopo altri emetici e quindi ne rende pericolosa e spesso impossibile la somministrazione; — 2.° dall'azione *espettorante*, che l'apomorfina nelle piccole dosi ha comuni (FRONMÜLLER) con molti altri emetici.

DOSE ED AMMINISTRAZIONE. — La dose emetica dell'apomorfina per bocca è più grande che per injezione sottocutanea. *Per bocca* è di 10-20 centigrm. per l'uomo, *per il retto* di 20-40 centigrm., per *injezione ipodermica* di 3-5-7 milligrammi, raramente fino ad 1 centigrm.

§ 589. — **Parte farmaceutica.**

L'*apomorfina* (*Apomorphinum*) è un derivato della morfina, scoperto nel 1845 da ARPPE, che si ebbe il nome di battesimo di apomorfina da MATTHIESEN e WRIGHT, i quali nel 1869 la esaminarono per i primi con più dettaglio e ne constatarono l'azione emetica.

L'apomorfina è un prodotto di decomposizione della morfina, che si ottiene fondendo con acido cloridrico in un tubo chiuso di vetro, o lasciando agire a lungo l'acido cloridrico a 150° sulla morfina, ed è *vicinissima nella sua composizione chimica alla morfina*, dalla quale differisce per la sola mancanza di una molecola di acqua, e senza dubbio nasce per una trasformazione, consistente in perdita d'acqua, della morfina. GUBLER suppone che la apomorfina sia identica colla *sanguinarina* (della *Sanguinaria canadensis*), la quale ultima sarebbe dunque un derivato della morfina, conservando così la affinità chimica di piante della stessa famiglia, benchè gli effetti fisiologici della sanguinarina siano cotanto differenti da quelli del papavero. Ma nulla vi ha di sicuro in proposito, e l'uguaglianza del modo di comportarsi coi muscoli striati, che paralizza, non basta a dimostrare l'identità delle due sostanze chimiche, finchè non si dimostrerà l'uguaglianza della loro composizione chimica.

Il preparato conosciuto come più sicuro e più meritevole di essere impiegato per sperimenti farmacologici e per applicazione clinica, è senza dubbio la *apomorfina inglese* della fabbrica *Macfarlan e C.* di Edimburgo, preparata in forma di *idroclorato*. La medesima non rappresenta una massa cristallina pura, ma se è per parte cristallina, per massima parte è una polvere amorfa grossolana, di colore grigio-chiaro con una leggera tinta verdognola. Le soluzioni di apomorfina riposate ed esposte all'aria prendono un colore verde di smeraldo intenso, senza che questo cambiamento di colore che si ha fra 5-6 giorni e che veniva attribuito ad una decomposizione del preparato (MOSLER), dipenda veramente da una siffatta alterazione chimica (RIEGLER e BÖHM, KÖHLER). — QUEHL constatò come reazioni chimiche di questo preparato: 1.° col. rodano potassico un precipitato bianco, voluminoso, caseiforme, solubile al calore elevato; 2.° col cianuro ferroso-potassico un precipitato rosso-giallo, opalescente, che all'ebollizione si fa verde di aglio; 3.° col cianuro ferrico-potassico un precipitato simile a quello prodotto dal rodano potassico,

ma insolubile al calore; col quale nell'ebollizione prende un colore violetto-nerastro; 4.° coll'acido tannico un precipitato giallo-verdognolo, insolubile al calore; 5.° col cloruro d'oro un precipitato simile alla cosidetta porpora d'oro, quale si ottiene aggiungendo cloruro d'oro a soluzioni di sali di stagno, che all'ebollizione non si scioglie ma diventa più bruno-oscuro; 6.° con acido picrico un precipitato giallo di limone, solubile all'ebollizione; 7.° con joduro di potassio jodurato un precipitato rosso di sangue, solubile nell'ebollizione; 8.° con cloruro di stagno un precipitato bianco, solubile all'ebollizione; e 9.° con acetato di zinco ugualmente un precipitato bianco, che si scioglie al calore dell'acqua bollente. L'acido arsenioso ed i sali di rame, di piombo e di barite non producono nella soluzione di apomorfina acidulata con acido cloridrico che intorbidamenti biancastri o verdognoli, che per lo più scompajono di nuovo all'ebollizione.

Il preparato di Merk, conosciuto pure sotto il nome di *apomorfina tedesca*, è meno sicuro e richiede per l'effetto dosi molto maggiori per produrre vomito; produce più sonnolenza, e tanto i sintomi prodromali, quanto i sintomi secondarii accessorii, osservati dopo il vomito, durano dopo l'impiego di questo preparato più a lungo che dopo quelli dell'apomorfina inglese.

Le più grandi difficoltà che ha incontrato finora la diffusione generale dell'apomorfina nella terapia, erano costituite dalla *inuguaglianza dei preparati chimico-farmaceutici*. Ed in verità la differenza di azione fra l'apomorfina inglese e la tedesca è tale, da dare seriamente a pensare. Meno importanti sono le difficoltà costituite dalla *poco facile conservazione in istato inalterato* dell'apomorfina, le quali furono finora senza dubbio immeritamente esagerate tanto per l'apomorfina in polvere quanto per quella sciolta (Quehl e Köhler). Secondo Blaser, il mezzo più sicuro di conservare inalterata l'apomorfina allo scopo di injezioni sottocutanee è lo sciroppo semplice della Farmacopea germanica; una soluzione di apomorfina inglese in questo, conservata in bottiglia ben otturata serviva anche dopo tre giorni perfettamente, mentre un'altra preparata con sciroppo di zucchero troppo allungato non corrispondeva più. Secondo Köhler e Quehl, è però esagerata la asserzione di Blaser, che ogni soluzione d'apomorfina in acqua, che ha più di dodici ore e che è già diventata di colore verde di smeraldo, è inservibile per lo scopo emetico, injettata sotto cute nelle dosi valevoli per apomorfina buona: quei due autori si servivano con effetto di soluzioni d'apomorfina riposate da sei settimane e diventate verdi di smeraldo da moltissimo tempo.

2. *Teste di papavere. Capsule di papavere.*

Capita papaveris. Capsulæ Papaveris. Codia.

§ 590.

Molto varianti nella qualità di lattice, e quindi anche nelle proporzioni dei varii componenti dell'oppio, sono incerte anche nella loro azione e quindi non godono la fiducia dei medici. Siccome sono in gene-

rale molto povere di principii narcotici, e specialmente di morfina, si usano più volontieri nella *clientela dei bambini,* che in quella degli adulti e si prescrivono in tutti quei casi in cui per l'età troppo tenera del bambino non si può dare l'oppio, benchè il medesimo fosse più o meno urgentemente indicato, sia a scopo anodino, ipnotico, coprostitico, antispasmodico, o sia per calmare una tosse stizzosa, con poca secrezione bronchiale e senza idrorrea (edema) polmonare. Si sia però sempre cauti nella loro somministrazione, perchè talvolta contengono più morfina e possono produrre anche fenomeni d'avvelenamento, che già furono osservati dopo il loro uso in teneri bambini, specialmente in lattanti. Devo ricordare in quest'occasione anche il costume bruttissimo e sovente nocevolissimo che hanno molte levatrici e nutrici senza coscienza, e pur troppo anche molte madri senza criterio, di addormentare, cioè, i bambini inquieti con una decozione di teste di papavere, per liberarsi dalla noja di curarli e di sorvegliarli; molti di questi bambini, che vengono spesso od abitualmente assopiti in questo modo, mostrano più tardi uno sviluppo tardo e deficiente delle facoltà mentali, e talvolta restano stupidi per tutta la vita. Perciò è da raccomandarsi anche ai medici di limitare la prescrizione delle teste di papavere nella cura dei lattanti e piccoli bambini ai casi di rigorosa necessità per indicazione terapeutica seria, e di non permettere mai che l'uso di questo rimedio si continui per molto tempo.

Dose ed Amministrazione. *Internamente* si usa la decozione in acqua od in latte, 5-10 ed al più 15-20 grammi sopra 200 grammi al giorno. Ne' casi di catarri bronchiali acuti o cronici in fanciulli di 3-7 anni con una tosse più stizzosa di quanto dovrebbe essere secondo i risultati dell'ascoltazione, io aggiungo volontieri le teste di papavere alla radice d'ipecacuana.

P. Teste di papavere 5,00-10,00
Fa decozione colla sufficiente quantità d'acqua;
alla fine dell'ebollizione
infondi per 1/4 d'ora
Radice d'ipecacuana 0,20-0,50
Alla colatura di grammi 150,00
aggiungi
Sciroppo d'altea 20,00
Dà in boccetta. S. Ogni ora od ogni due ore due cucchiarini.

Esternamente si usa pure la decozione delle teste di papavere assieme a semi di lino o ad amido per clisteri, nella dose di 10-15 grm. per clistere; si aggiunge ancora ai cataplasmi emollienti ne' casi di dolore flogistico superficiale.

Le teste di paparere sono le capsule del *Papaver somniferum L.* (*Papaveraceæ*). Si raccolgono meglio immature, contenenti ancora il loro lattice bianco, quando hanno raggiunto incirca il volume d'una noce; sono di forma ovata-oblunga, talvolta rotondeggiante, lisce, come appan-

nate di una sostanza bianco-azzurrognola; portano in cima lo stimma sessile, piano, scudiforme, radiato con solchi corrispondenti ai raggi prominenti; sono di un odore disaggradevole, assopente e di sapore amaro disgustoso. Disseccate sono senza odore. Contengono le sostanze caratteristiche per l'oppio, il quale dal loro lattice si prepara; la varietà dai semi neri e più ricca di morfina che quella dai semi bianchi (confronta il § 586).

Le teste mature sono più deboli delle teste immature, perchè meno di queste contenenti morfina (Meurein, Aubergier). Del resto varia molto anche nelle teste mature la proporzione degli alcaloidi dell'oppio, ed anche la loro qualità: Hesse vi trovò la *readina*, Winckler la *narceina*, Deschamps la *narcotina* e la *papaverosina* (un alcaloide speciale), Graves la *codeina*, mentre la *morfina vi può mancare anche del tutto* (Buchner, Deschamps).

La farmacia ne possiede come preparati speciali:

1.° Lo *sciroppo di diacodio* o di *papavere bianco* (*Syrupus Diacodii s. Papaveris albi*), che si prepara facendo un decotto di 3 p. di teste di papavere sminuzzate, 3 di p. di carubbe e di 2. p. di radice di liquirizia con 50 p. d'acqua che si ristringe bollendo da dare un filtrato di 15 p., cui si aggiungono 25 p. di zucchero. Si dà a cucchiarini ai bambini come mezzo anodino, calmante la tosse, ed ipnotico, ma vale ben poco; si aggiunge inoltre nella dose di 5-10 grm. a misture anodine, antispasmodiche, calmanti la tosse e coprostitiche, che si ordinano ai bambini.

2.° L'*estratto alcoolico delle teste di papavere* (*Extractum capsularum papaveris alcoholicum*), che è di sapore amaro, un po' acre, contiene, secondo Dublanc, 1 p. di morfina in 95 p.; ma senza dubbio non costantemente, e si è usato al pari dell'oppio nella cura degli adulti. Secondo Schroff, 10 centigrm. del medesimo diminuiscono la frequenza di polso ed in principio accrescono la temperatura; 1 grm. di questo estratto produce cefalea, calore nel volto, spossatezza nelle gambe, notevole diminuzione della frequenza del polso, dolori gastro-enterici e diarrea (Schroff). — Posner dà ingiustamente a questo estratto il nome di *affio* od *oppio indigeno*, il quale termine si riferisce in realtà all'oppio francese come tale, e non ad un estratto alcoolico di teste di papavere (confronta il § 585).

3. *Erba di Lattuca. Lattucario o Tridace.*

Herba Lactucæ. Lactucarium. Thridax. Opium frigidum.

§ 591. — **Parte fisiologica e clinica.**

Le foglie di *lattuca virosa* furono, come il lattice di essa, dichiarata già dagli antichi come *ipnotiche* (Hippokrates, Galenos, Celsus, Plinius, Virgilius, Horatius, Martialis), ed in generale anche come narcotiche, antafrodisiache, anodine, e diuretiche (Dioskorides); si credevano molto velenose, ma se Schneller e Flechner ridevano della velenosità della

lattuca, Orfila mercè iniezioni sottocutanee ai cani la dimostrò esistente, benchè in più debole grado di quanto si credeva dagli antichi. Le foglie di *lattuca scariola* agirebbero come le precedenti; secondo Collin sarebbero più diuretiche ancora.

L'*estratto* di lattuca virosa che, secondo Orfila, eserciterebbe poca influenza sui cani, nella dose di 4 grm. li ucciderebbe secondo Hertwig.

Le foglie di *lattuca sativa* hanno proprietà simili, ma sono ancora molto più deboli. La lattuca sativa si usa molto, per insalata la quale, secondo Dioskorides, Celsus e Galenos, sarebbe sonnifera e narcotica, e, secondo Linnè, antafrodisiaca, ciò che non è vero (1). Se non si può dire nemmeno ipnotica la insalata trattata prima con acqua che basterebbe ad estrarne il principio narcotico, le foglie raccolte dopo lo sviluppo del picciuolo fiorescente e mangiate crude sarebbero, secondo Clarus, difatti leggermente narcotiche, il che io non potrei confermare. Tradizionalmente si sostiene pure che la lattuca purifichi il sangue (!) e la si raccomanda perciò in insalata ai creduti pletorici; mangiata senza arrosto da chi se ne volesse cibare a preferenza, certamente riuscirebbe presto a debilitare.

Il lattucario è considerato da molto tempo come un rimedio ipnotico, anodino e calmante sedativo, per cui lo si suole mettere accanto all'oppio (Coxe, Duncan, Barbier, François, Martin Solon), dal quale si distinguerebbe per ciò che non inebbria e non accresce nemmeno transitoriamente l'attività del cuore, onde il nome di « *oppio freddo* ». La secrezione del muco e delle orine, per quanto si asserisce, ne verrebbe aumentata, anzichè diminuita; a me parve che le solite dosi terapeutiche non spieghino in proposito nessuna azione. Secondo Rothammel, il *lattucario tedesco* nella dose di 15-30 centigrm. non altera la frequenza del polso, e produce soltanto un senso di leggerezza del corpo; nella dose di $^1/_2$-2 grm. diminuisce la frequenza del polso, produce dolor di testa, dilata le pupille e concilia il sonno (secondo Fronmüller in più della metà dei casi). Schroff ottenne da 1 grm. lo stesso effetto che ebbe da 20 centigrm., cioè diminuzione della frequenza di polso, obesità di testa, asciuttezza della bocca, rutti, sonnolenza e diminuzione della temperatura alle mani; più tardi un po' di allegria. Un effetto costante del lattucario tedesco sarebbe l'aumento del sudore (Fronmüller), in altri della diuresi (Schömann). Secondo François, abbasserebbe pure la temperatura e, secondo Fischer, diminuirebbe notevolmente la sensibilità. In generale si sostiene, che il lattucario sia preferibile all'oppio in quei casi, in cui si vuole dare un sedativo od ipnotico che non favorisca la stitichezza ventrale, ma Fronmüller vide anche il lattucario seguito da coprostasi. Nella dose di circa 20 grm. produce nausea, dipsnea, vertigine, senso di prostrazione generale, dolore di ventre, vomito, diarrea e finalmente persino sopore profondo, talvolta accompagnato da convulsioni (Ganzel).

(1) Non è impossibile che la lattuca sativa dei tempi antichi, da meno lungo tempo coltivata negli orti e quindi più vicina allo stato vergine della sua selvatichezza, fosse stata veramente molto più narcotica, e specialmente più sonnifera, di quanto è oggi, dopo altri duemila anni di civilizzazione, passati per le mani dei giardinieri e per l'influenza dei letamai.

La *lattucina* (che si trova nel commercio in diverse sorte, delle quali sembra impiegabile soltanto la lattucina cristallizzata di Ludwig e Kromayer, a cui la lattucina amorfa di Merk è molto inferiore) possiede in generale le proprietà del lattucario (Gromier, Bouchet), ma è come ipnotico più debole del lattucario (Fronmüller), e non viene quasi mai usata in terapia.

Internamente vennero raccomandate le tre specie di lattuca, il lattucario e la lattucina:

1.° Come sostanze narcotiche e surroganti l'oppio in tutti i casi in cui si volle evitare la stitichezza (salvo l'osservazione citata da Fronmüller), nonchè ogni acceleramento del polso, e dunque sopratutto a scopo *ipnotico*, in ispecie negli stati febbrili e flogistici, e nelle *affezioni nervose* come anodino, antafrodisiaco ed antispasmodico. — Come sonnifero io trovai il lattucario molto debole ed incerto; in alcuni casi, però, me ne sono servito con vantaggio in individui già abituati agli oppiati e che perciò non dormivano più dopo i preparati di oppio. Nelle *nevralgie*, come pure ne' *dolori reumatici* e *gottosi*, contro cui si vantò da Fischer, non che nell'*eretismo* nervoso, io non ne vidi nessun effetto; Trousseau lo raccomanda nelle *gastralgie*, ma neppur egli se ne ripromette molto. Resta pure senza effetto nella *satiriasi*, *ninfomania* e nelle *polluzioni*, contro le quali lo sperimentai su più individui. Nelle *convulsioni* credo non valga proprio nulla; Vering lo vanta negli *spasimi uterini* e *vescicali*, Toel nel *cardiopalmo nervoso* con e senza catarro bronchiale cronico, nella vera *angina* di petto (Schelinger), nella tosse nervosa e specialmente nella *pertosse* dei bambini.

2.° A scopo *antiflogistico* nelle varie infiammazioni febbrili, specialmente nella *pneumonite* e nel *reumatismo acuto* (Rothammel, Hueter), dove giova a nulla.

3.° A scopo *diuretico* o *diaforetico* nella *gotta*, nel *reumatismo cronico*, nell'*idrotorace*, nell'*idropericardio* ed in varie *idropisie* (Collin), ecc., dove si soleva unire il lattucario alla digitale, ma senza alcun vantaggio (Toel).

Esternamente si usano le foglie di lattuca cotte in acqua come ottimo costituente di cataplasmi emollienti e fors' anche leggermente anodini, nelle infiammazioni superficiali, nel male di testa, ecc. Rau vanta una soluzione di lattucario nella congiuntivite ed in altre oftalmiti acute con fotofobia.

Dose ed Amministrazione. — Le *foglie di lattuca* si fanno mangiare fresche. — La dose del *lattucario* varia secondo la sua provenienza; il lattucario tedesco che è il migliore, si dà a scopo sedativo nella dose di 20-50 centigrm. più volte al giorno ed a scopo ipnotico alla dose di 50 centigrm. fino a 2 grm.; il lattucario inglese antico, preparato dalla lattuca sativa, si dava fino a 3-4 grm. per volta (Garrod), mentre il lattucario inglese attuale, che pure si prepara dal lattice di lattuca virosa, si dà alle stesse dosi del tedesco. Il francese che è il preparato

più debole, si prescive subito a $^1/_2$-1 grm. per volta ed a 5-15 grm. al giorno (Trousseau). Esternamente nelle congiuntiviti catarrali eretistiche si prescrive in soluzione a 20-30 centig. in 25 grm. d'acqua di rose. — La *lattucina* si dà come ipnotico a 10-20 centigrm. per dose. Fronmüller preferisce quella preparata da Ludwig a quella preparata da Merck.

§ 592. — Parte farmaceutica.

Le foglie di lattuca provengono dalla *Lactuca virosa*, *L. Scariola* e *L. sativa* (*Synantheræ Cichoriaceæ*), piante contenenti in tutte le parti un lattice bianco di odore viroso, nauseante, di sapore amaro-salino-acre; le prime due crescono selvatiche nell'Europa meridionale, l'ultima è coltivata nelle ortaglie. Le foglie della lattuca *virosa* sono sessili, abbraccianti metà del fusto, alternanti, orizzontali, talvolta un poco rivolte, le inferiori oblungo-lanceolate, sinuate, sottilmente dentate alla base col nervo mediano prominente e provvisto di setole, del resto nude, le superiori lanceolate-sagittate. Le foglie della lattuca *scariola*, abbraccianti colla base sagittata il fusto, sono piuttosto verticali, le inferiori ruminate o sinuate incise, con lobi ottusi, col nervo mediano prominente, fornito di setole spinose, le superiori più piccole, in alto sagittate e quasi intere. Le foglie della lattuca *sativa* sono lisce, pallide, le inferiori larghe obovate, rotonde all'estremità, ondulate, increspate, abbracciano colla base metà del fusto; le superiori sono più strette, sessili, cuoriformi, dentate.

Il *lattucario* è il lattice bianco, spremuto o raccolto per mezzo di incisioni che si praticano nella pianta fiorente, ed essiccato. Il lattucario ha un odore narcotico simile a quello dell'oppio, un sapore amaro-acre, ed è solubile quasi completamente in acqua bollente parzialmente in acqua fredda, alcool ed etere. Il *lattucario della lattuca virosa*, ossia *lattucario tedesco* od *ottimo* (*Lactucarium germanicum s. optimum s. genuinum s. virosum*), si trova nel commercio in forma di masse dure, rotondeggianti, friabili, di aspetto simili a cera, di color giallo-bruno. Il *lattucario inglese* (*Lactucarium anglicum*), che proviene pure dalla lattuca virosa od anche dalla scariola, trovasi in pezzi irregolari, grandi e piccoli, bruno-rossi o bruno-oscuri friabili. Ambedue queste specie non assumono quasi affatto dell'acqua dall'aria. Il *lattucario della lattuca sativa* o *lattucario francese*, ossia *tridace* (*Lactucarium gallicum s. Thridax*), trovasi nel commercio sotto la forma di lamelle friabili bruno-oscure, lucenti, oppure sotto quella di un estratto semiasciutto od asciutto, e ricevendo dell'acqua dall'aria, rammollisce. Il tridace migliore sembra quello preparato da Malenfant. — Anche il lattucario tedesco non è sempre di uguale efficacia, potendo la proporzione della lattucina variare in esso da $^3/_{10}$ a $^3/_{20}$ per cento (Kromayer), e ciò spiega anche l'incertezza delle dosi efficaci, e la frequente mancanza di ogni effetto. Da una inferiorità di proporzione del contenuto di lattucina si spiega anche il gran divario dell'efficacia fra i lattucarii tedesco ed inglese da un lato ed il francese (tridace) dall'altro.

Il lattucario *contiene* come principio attivo la *lattucina* (*Lactucinum*), una sostanza cristallina, amara, chimicamente indifferente, che si liquefa al calore mite e si decompone al calore elevato; contiene oltreciò il *lattucone*, ossia *lattucerina* (*Lactuconum s. Lactucerinum*), una massa cristallina, inodora, insipida, che si liquefa a 150-200° C. per poi diventare amorfa; l'*acido lattucico* (*Acidum lactucicum*), creduto dagli uni acido ossalico, e dagli altri acido succinico; un *principio odorante,* dovuto probabilmente a tracce di un olio etereo; ed inoltre una *resina* giallo-verdognola, un *grasso* insipido giallo-rosso, zucchero, gomma, varii acidi (pectico, ulmico, citrico, malico e nitrico), potassa, calce, magnesia ed una sostanza basica di color bruno.

La *farmacia* possiede i seguenti preparati:

1.° *Estratto di lattuca virosa* (*Extractum Lactucæ virosæ*) che si prepara spremendo il lattice fresco, estraendo il residuo dell'erba con alcool, mescolando i liquidi ed avaporando il tutto alla consistenza di un estratto asciutto, bruno-nero; si usa a 5-50 centigrm., fino ad un grammo, in polvere, pillole e soluzioni.

2.° *Essenza di lattuca virosa* (*Essentia Lactucæ virosæ*), che si ottiene macerando il lattice fresco con alcool; è bruno-rosso e si dà a 10-50 gocce per volta.

3.° *Acqua di lattuca sativa* (*Acqua Lactucæ sativæ*), che si ottiene mercè la distillazione della pianta in fiore e si dà alla dose di 200 grammi come eccipiente di porzioni antispasmodiche.

4.° *Sciroppo di lattucario* (*Syrupus Lactucarii*), che si ottiene sciogliendo l'estratto di lattuca in acqua con molto zucchero e facendo bollire la soluzione per condensarla; si usa a cucchiajate contro la tosse de' bambini e come ipnotico; è molto vantato da AUBERGIER, e secondo FRONMÜLLER è più efficace della lattucina.

4.° *Erba di Canape indica. Hasciscia. Haschisch.*

Herba Cannabis indicæ. Summitates Cannabis indicæ.

§ 593. — **Parte fisiologica.**

L'azione fisiologica della canape indica e dei suoi preparati non è ancora sufficientemente stabilita, e molte sono le contradizioni in proposito, il che dipende semplicemente da ciò che i diversi individui risentono in modo molto diverso l'influenza dei varii narcotici. Certo è, per esempio, che le decrepite razze orientali reagiscono alla canape molto differentemente dai più robusti Europei, e se i poeti e romanzieri dipingono con vivi e seducenti colori la felicità del sogno da canape, i sobrii naturalisti, medici e fisiologi, non hanno provato ne' loro sperimenti alcun che di straordinario, di beatificante. Ci pare importante in proposito l'osservazione di CHRISTISON, che la canape agisce come veleno molto intenso sui carnivori (come pure sui pesci rapaci), mentre viene assai bene tollerata

dagli erbivori: questa circostanza potrebbe spiegare in parte la grande differenza d'effetto della canape presso gli erbivori Turchi ed i carnivori Inglesi. Donne, fanciulli e tutti gl'individui sensibili sentono l'azione della hasciscia molto più che uomini ed adulti (S. DE LUCA).

La sostanza efficace principale della canape è la *cannabina* o *hasciscina* di T. e H. SMITH, ma prende parte all'azione senza dubbio anche il *cannabeno* di PERSONNE, un carbidruro eleopteno volatile, il quale, preso internamente od inalato, produce un senso di orripilazione ed un'inquietudine generale con allucinazioni di solito non aggradevoli e col bisogno invincibile di moto, od almeno di contrazioni muscolari, il quale è seguito più tardi da depressione generale e da stupore, talvolta perfino da deliquio.

Gli effetti della *canape* e de' suoi preparati si riferiscono agli organi della *digestione*, a quelli della *circolazione*, e sopratutto a quelli del *sistema nervoso*.

Riguardo agli organi della *digestione*, O'SHAUGNESSY sostiene bensì che la canape non vi eserciti nessuna influenza notevole, e che specialmente non produca nè nausea, nè dolore di stomaco, nè stitichezza; anzi dopo aver fumata la canape, l'appetito verrebbe almeno in principio di solito accresciuto. Ma gli sperimenti più concludenti di RECH, istituiti su degli Europei, dimostrarono, almeno per le nostre razze, che la canape e specialmente la hasciscia, produce asciuttezza delle fauci con aumento di sete, perdita dell'appetenza, sensibilità dolorosa all'epigastrio, vomiturizioni e vomito. Stitichezza non ha luogo dopo la canape (SCHROFF), per cui essa si distingue molto dall'oppio; talvolta fu osservata piuttosto diarrea (MURRAY WOLFF). — In un caso si osservò un aumento dell'appetenza di cibi (HAMBERG).

Quanto ai fenomeni della *circolazione*, la canape, secondo GROSSE e WOLFF, in principio eccita il cuore, accresce la frequenza di polso, aumenta la temperatura, come l'oppio, e favorisce in pari tempo le congestioni locali; presto dopo, però, subentrerebbe un certo grado di depressione, od almeno di calma, nel sistema della circolazione, il che fu pure osservato da SIGMUND ed una volta anche da SCHROFF. In qualche caso INGLIS e WOLFF videro l'uso di canape seguito dai fenomeni di febbre generale. La secrezione ed escrezione delle orine è almeno in principio accresciuta (SCHROFF WOLFF); più tardi ne può essere diminuita la escrezione. WOLFF e KREBEL videro pure aumentata la traspirazione cutanea fino al sudore. Solo FREUDENSTEIN voleva sostenere che la canape non agisce affatto sul sistema cardiaco-vascolare.

La maggiore influenza la spiega la canape indubitatamente sul *sistema nervoso*. Sopratutto viene narcotizzato il *cervello*, le impressioni sensuali e sensitive vengono diminuite nella loro intensità, ed eliminandosi così molte sensazioni disaggradevoli, nasce un senso di benessere, di felicità subbjettiva, che si manifesta per allegria, allucinazioni, delirio piacevole e quindi tendenza ad esternazioni di forza muscolare e grande disposizione al ridere (SCHROFF). La hasciscia fa vedere in generale gli oggetti più lontani di quanto sono in realtà, fa sentire la voce più debole e più lontana e fa credersi sol-

levati dal suolo; quest'azione durerebbe quattro ore incirca (S. de Luca). L'interessante fenomeno che la percezione dello spazio e del tempo viene per la hasciscia diminuita, e perfino cancellata, non è punto raro ad osservarsi, e talvolta riesce anche molto evidente (H. C. Wood). In casi di dolori da affezioni neuralgiche o flogistiche e di dispiacere psichico, queste ingrate sensazioni vengono meno intensamente percepite o del tutto attutite dall'azione della canape. Venendo assopita in questo modo la percezione del cervello, comincia a prevalere l'attività del cervelletto, ed i sogni erotici spiegano il susseguente aumento dello stimolo carnale, il quale ultimo però, che sarebbe costante fra gli Orientali, non è stato constatato dagli sperimentatori europei (Judée, De Luca, Schroff). L'eccitamento muscolare ed i delirii allegri terminano finalmente con un bisogno di riposo, con un senso piacevole di inerzia, con una specie di paralisi motoria e sensitiva, seguita da sonnolenza e sonno più o meno profondo, svegliandosi dal quale l'individuo, secondo molti autori, non soffrirebbe cefalea e non presenterebbe alcuna traccia di stupore od assopimento. Ley, invece, asserisce che gli Europei, che in generale non osservano una ebbrezza piacevole dopo la canape, si destano dal sonno con obesità, depressione psichica, e rilasciatezza generale. Th. Husemann sa di propria sperienza, che la hasciscia può nello stesso individuo produrre grande allegria ed anche grande depressione psichica. — Le pupille sogliono essere dilatate, la vista più acuta e più lontana (presbiopia cannabina), talvolta però anche indistinta. Non sono rare dopo la canape anche le allucinazioni dei sensi specifici, in ispecie della vista (visione di colori, di scintille, ecc.) e dell'udito (susurro, canto), più rare quelle dell'olfatto (Judée). In un caso fu osservata da Smith la contrazione spastica delle pupille.

Molto importanti sono dopo la canape anche le alterazioni nella sfera delle *funzioni mentali*, le quali sono ora più ed ora meno persistenti ed intense; Rech notò in proposito specialmente l'offuscamento transitorio della memoria tanto per parole pronunciate od udite, quanto per il tempo decorrente, perturbamento notevole del giudizio riflessivo e mancanza di nesso delle idee a motivo del considerevole eccitamento della fantasia, che farebbe alternare le idee più giuste e più brillanti con le allucinazioni più ingannatrici, e darebbe luogo ad uno scambio del reale coll'immaginato, finchè sopravvenisse la prevalenza del torpore; di solito la scena finisce con un lungo e profondo sonno tranquillo. Importante sarebbe nella maggior parte dei casi la conservazione della coscienza (Schroff, de Courtive, Krebel, ecc.), la cui completa abolizione si è veduta solo da Goudrace nella catalessi da hasciscia. Molti nell'ebbrezza cannabina hanno l'allucinazione di stare a cavallo, di essere a caccia, di nuotare, di volare, ecc., altri si sentono spinti a cantare melodie (Naquet), altri ancora arrivano ad avere perfino *accessi di mania con delirio furibondo* (Rieken e Richter), e, secondo Wise, un terzo dei maniaci del Bengala sono consumatori forti di hasciscia, che agirebbe sui centri nervosi anche peggio dell'oppio.

L'uso abituale della hasciscia produce un *avvelenamento cronico*, che

suole finire con *demenza progressiva paralitica:* nel manicomio Moriston al Cairo, diretto da Mehemed Ali Bey, tutti i dementi sono fumatori di hasciscia, e perciò la coltivazione della canape fu vietata nell'Egitto da quel governo kediviale, che per gli Europei è un governo semibarbaro.

L'influenza della canape sul *midollo spinale* spiega anche la difficoltà dei movimenti, che si sente specialmente nel camminare, e che qualche volta si spinge fino al grado di fenomeni catalettici o paralitici. La *catalessi da hasciscia,* che può somigliare completamente alla vera catalessi, è un effetto molto singolare e proprio dell'avvelenamento acuto per hasciscia; Goudrace vide in un caso un accesso di catalessi che durò tre giorni ed era accompagnato da completa abolizione della sensibilità, motilità e coscienza di se. Mentre Lieutaud asserisce di non aver mai osservato dopo la canape nè convulsioni, nè dolore od esagerata sensazione, e di aver veduto soltanto giacere l'individuo immobile in uno stato di piacevole ebbrezza, Wolff vide in un caso, oltre i delirii furibondi, stridore di denti, convulsioni e finalmente spasmo tetanico. Rech osservò dopo la hasciscia fenomeni di accresciuta eccitabilità nervosa; egli notò ne' suoi sperimenti una innegabile iperestesia dei sensi, specialmente dell'udito, e contrazioni involontarie, spastiche, di singoli gruppi muscolari, sopratutto un riso veramente convulsivo e la sensazione di scosse elettriche nel corpo, i quali fenomeni erano più tardi seguiti dal senso di debolezza e paralisi degli arti. — Il senso del tatto suole essere diminuito, suole avervi luogo anche un senso di torpore, ed indormentimento degli arti, raramente iperestesia della pelle.

Da questo quadro che noi crediamo più conforme alla verità, s'allontanano più o meno considerevolmente le descrizioni degli effetti della canape fatte da altri autori. Certamente non puossi prestar fede all'entusiasmo romantico per la canape di Moreau, il quale dice ampollosamente che dopo il suo uso sembra « che il sole illumini ogni pensiero che passa per la mente, e che ogni movimento del corpo è una sorgente di voluttà... Il consumatore di hasciscia non si sente contento come il goloso o l'affamato dopo il pasto, nè come il lascivo nelle braccia di una Venere... ma egli è felice come colui che riceve una buona notizia, come l'avaro che passa in rivista i suoi tesori, come il giuocatore che trova propizia la fortuna, o come l'ambizioso che s'inebbria della gloria acquistata... I sensi diventano capaci quasi di repente di una finezza, acutezza e forza straordinaria. L'atmosfera, pregna ad eccesso dei più dolci profumi, risuona di celeste melodie. I limiti del possibile, dello spazio e del tempo sono cessati — il minuto secondo diventa un secolo e con un passo solo si varcano i confini del mondo! ». — Ed in questo stile continua Moreau, e noi ci dobbiamo meravigliare che egli non abbia realizzata una fabbrica od un deposito di hasciscia a Parigi, per procurare tanta beatitudine all'ostinata e melanconica Europa.

Ley, all'incontro, non osservò sopra di sè la estasi da altri descritta come espressione della interna felicità, e nemmeno avvertì un senso di piacevole ebbrezza, ma bensì quello di una disaggradevole orripilazione e di freddo; le sperienze di Campbell e di Dobell non invitano nem-

meno all'uso della canape indica, e Judée che parecchie volte non sentì nessun effetto della canape, due volte, prendendo dosi un po' più grandi, ebbe delle allucinazioni terribili con un senso di indescrivibile ansia e cardiopalmo; l'indomani ancora soffrì cefalea e spossamento generale.

Sugli *animali* si sono fatti finora pochi sperimenti colla canape. Gli erbivori la tollerano benissimo in grandi quantità (Christison, O' Shaugnessy), mentre i carnivori ed i pesci se ne risentono fortemente. I cani ne vengono addormentati dopo aver mostrato un notevole perturbamento nel camminare che diventò incerto, vacillante. Le rane, dopo injettato loro sotto la pelle 10 centig. di estratto di canape, presentano dapprima maggiore vivacità, uno stato di eccitamento generale con respirazione più frequente, cui però segue inerzia e spossatezza (Valentin).

§ 594. — **Parte clinica.**

Internamente la canape ed i suoi preparati si raccomandano:

1.° A scopo *ipnotico*. Il sonno di canape, quando si ottiene colle dosi terapeutiche, somiglia più di quello da oppio al sonno naturale, ed ha luogo di solito senza considerevole eccitamento vascolare, senza diminuzione delle secrezioni, in ispecie senza stitichezza, come pure senza cefalea, senza vertigini, senza vomito, senza diminuzione dell'appetito, senza aumento di frequenza di polso, e senza residuantesi prostrazione: ma la canape è un ipnotico molto meno forte e meno sicuro dell'oppio, come io posso assicurare dietro molti sperimenti istituiti in proposito. Dipende qui moltissimo dalla individualità dell'ammalato; io in molti casi non ne ottenni affatto il sonno, mentre in alcuni altri la canape mi servì molto meglio della morfina e degli altri oppiati. Fronmüller vorrebbe raccomandare la canape *come ipnotico* nella *tisi polmonare* (perchè la canape non diminuisce l'espettorazione come l'oppio), nel *tifo* ed in *tutte le malattie flogistiche*, salvo il *reumatismo acuto*, nel quale riesce poco efficace; io invece, facendo astrazione dal pericolo di adoperare un rimedio di sì grande incertezza nella sua azione fisiologica e di possibili effetti nocivi, credo che si debba ricorrere alla canape indica solo nei casi in cui sono indicati gli oppiacei, ma si sono già tentati frustraneamente, sia perchè non vengono tollerati, o perchè l' infermo vi è già troppo abituato. Raccomando del resto massima circospezione nella dose, perchè alcuni individui si risentono troppo intensamente anche di piccole dosi. — Secondo Clarus, la canape agirebbe come sonnifero meglio in soggetti anemici.

2.° A scopo *esilarante*, nella *malinconia* e *lipemania* (Brierre de Boismont, Polli).

3.° A scopo *calmante* nelle *psicopatie* con *delirio furibondo* (Moreau, Berthier ed altri), in ispecie se vi ha insonnio ed ansia precordiale ed anche nelle psicopatie con *apatia* e *depressione* (Moreau); ma gli effetti sono ben poco sicuri.

4.° A scopo *anodino*, specialmente nelle *neuralgie* da raffreddamento o da colpi d'aria, come nella prosolpagia e nella sciatica reumatica (Wolff,

Fronmüller, Sigmund, Murray, Snow, Beck, Ruhbaum, ed in un caso anche Donovan), ed inoltre contro il *dolore flogistico*, sopratutto quello della pleurite, peritonite e del reumatismo acuto (Wolff): ma in generale non riesce ad attutire il dolore.

5.° A scopo *antispasmodico;* in questo senso la canape fu vantata come ottimo mezzo curativo (?) nell'*isterismo* specialmente con *trismo* e *frenoglottismo* (spasmo diaframmatico a glottide ristretta), da Bouchut e Salmon, nella *corea* da Corringan, nel *tetano* da O' Shaugnessy, O' Birest, Miller, Neligan, Ley, Flachner, Becker, Bouchut (da quest'ultimo nel tetano dei neonati), nell'*eclampsia dei bambini* e nell'*epilessia* da Clendinning, ecc. — Mentre Gimelle sostiene che la hasciscia è nociva nel tetano, Biron e perfino Th. Husemann si convinsero della sua reale utilità almeno in qualche caso; è però andare tropp'oltre, se O' Shaugnessy ne vuole aver veduti effetti calmanti perfino nelle convulsioni dell'*idrofobia*! — Russel Reynolds scrive che la canape è più attiva contro le convulsioni da malattie cerebrali acute che contro l'epilessia e l'isterismo.

6.° Nella *pertosse* o nell'*asma*, contro le quali affezioni la canape è vantata da Martius, Mauthner e Salmon, ma dimostrata inefficace del tutto da Skoda, da Hebra e da *me stesso.*

7.° Nel *cholera*, dove però Villemin stesso ebbe risultati molto dubbii. Gastinel vi raccomandò la cannabina o « hasciscina » (§ 595).

8.° Nelle *febbri da malaria* (Lukomski), dove però non è guarita la malattia se cessano semplicemente gli accessi di febbre.

9.° Come *idragogo diuretico* nei casi di anasarca e di idropisia generale (Bryan); ma in questi casi la guarigione è possibile solo là dove è amovibile la causa della stasi o del rigurgito.

10.° Nel *delirio tremante* dei bevoni (Tyrrell, Cairns), per disavvezzarli dall'uso dell'alcool.

11.° Come *antidoto* nell'avvelenamento da *stricnina* (O'Shaugnessy, Ley), ne' quali casi la canape sarebbe preferibile all'oppio ed alla morfina, come anche parecchi altri negli ultimi tempi assicurano.

12.° A scopo *antiflogistico*, nel quale senso giova talvolta, ma solo come anodino, specialmente nelle infiammazioni delle *vie respiratorie* con tosse stizzosa ed in quelle delle *vie urogenitali* con stranguria od iscuria, e secondo O' Shaugnessy anche nel *reumatismo acuto.* Wolff vanta la canape nella *gonorrea*, dove Sigmund non ne vide alcun effetto. Binard e Wolff la vantano nelle *flogosi dell'occhio* di origine reumatica, e siccome si trattava probabilmente di individui scrofolosi con una ottalmia di carattere torpido, l'alcool della tintura di canape da loro adoperato può aver abbreviato il male, mentre la canape serviva da calmante.

13.° A scopo *emostatico*, specialmente nelle *metrorragie* anche dopo il parto (Churchill, Bennet), dove la canape agirebbe promuovendo le contrazioni uterine, e nelle comuni *menorragie* (Posner). Gioverebbe anche nella *mestruazione difficile.* Brera se ne servì pure contro la *ematuria.*

14.° Nell'*ostetricia* come *ecbolico*, per *rinforzare le doglie del parto*, quando sono deboli, nel quale senso la canape agirebbe, secondo CHRISTISON, meglio della segale cornuta (?). Anche secondo GREGOR la medesima abbrevierebbe il parto, se data quando la bocca dell'utero è gia tanto aperta da lasciar passare un dito. La canape scongiurerebbe anche il minacciante aborto (?). Anche SIMPSON e CHURCHILL lodano la canape come mezzo ecbolico.

Esternamente la canape indica si usa ben di rado e quasi esclusivamente per fomentazioni anodine nelle neuralgie reumatiche (GRIMAULT).

DOSE ED AMMINISTRAZIONE. — *Internamente* si usano di rado le sommità floride dell'erba di canape, in infusione calda preparata a vaso chiuso, nella dose di 5-10 grm. sopra 200 gram. di colatura. Di solito si adoperano i singoli preparati della canape, specialmente l'*estratto* (come ipnotico a 30-50 centigrm. per volta), di cui nel § seguente. — *Esternamente* si usa pure l'estratto in forma di linimento, ed alla dose di 20-50 centigrm. sopra 20-50 grm. di qualche olio grasso o del linimento volatile. Nell'Oriente si usa anche fumare la canape.

§ 595. — Parte farmaceutica.

L'erba di canape indica è rappresentata dalle sommità floride della *Cannabis sativa L.* (*Urticaceæ*) originaria selvatica dell'Asia occidentale e centrale, coltivata nella Persia e nelle Indie orientali; i fusti più vecchi e le foglie, non che le sommità della canape coltivata in Europa, sono o troppo deboli nella loro azione od affatto inefficaci. Neppure in India tutte le contrade producono quella *Cannabis sativa*, che dà la resina inebbriante, detta colà *churus* o *tscers* (JAMESON) ed è pure da notarsi, che le piante femmine ne dànno più che le piante maschie; non c'è però alcuna ragione di costituire perciò una specie particolare di *cannabis indica Lam.*, come si è voluto fare. Pare che già gli antichi abbiano conosciuto le virtù inebbrianti e narcotiche della canape, ed il *nepenthes* di HOMEROS sembra sia stato un preparato della medesima. La canape cantata dai poeti orientali, specialmente da MOHAMED DIMASCHI e da AHMED HALABI ALI, acquistò nell'Oriente anche una certa celebrità politica, perchè fu essa, con cui *Hassan Ben Sabbah*, il « vecchio del monte », da Mesiade nella Siria, fanatizzò i suoi partigiani, gli « Hascisci », al punto da avere in loro strumenti obbedienti della sua ambizione, capaci delle azioni più eroiche come dei delitti più orribili (1).

La canape indica del commercio si conosce sotto il nome di *Herba gaza*. Se ne distinguono nell'Oriente, secondo PEREIRA e MULLER, diverse varietà: 1. il *Gunjah* o *Ganja* è la canape raccolta e disseccata

(1) Che il nome degli « *Assassini* » dell'Oriente provenga da un semplice storpiamento dalla parola « *Hascisci* », come suppone l'orientalista SYLVESTRE DE SACY, è possibile, ma non ci pare necessaria questa spiegazione per i partigiani, veri assassini stipendiati, del feroce *Hassan*, se si pensa alla grande diffusione della lingua italiana nell'Oriente.

dopo sfiorita e non privata della sua resina, e proviene dal Bengala; si trova in fascetti lunghi 1-2 metri incirca e grossi 7-8 centim.; è di colore bruno, di odore aromatico, al tatto vischioso; è di azione molto forte e viene anche fumato; — 2. il *bang* o *bhang* o *subjee* o *sidhee* consiste di foglie senza picciuoli e di fiori femminei, talvolta anche di foglie e capsule senza fusti, proviene dal Nord di Calcutta, ed ha un colore verde-oscuro, ed un odore debole; ha un'azione debole, si usa ridotto con acqua in polta e serve alla preparazione di bibite inebbrianti; — 3. il *churrus* o *cherris* o *moniceu* è la resina asciutta che trasuda spontaneamente dalle foglie e dai fusti; la migliore specie ci proviene da Herat; quello di Nepal che si trova in forma di palle, non viene quasi mai in Europa; vi ha ancora il churrus di Kabal e di Persia; — 4. la *hascicia* o *chascisch* si trova pure in varie specie dure e molli o liquide (MARTIUS); dure sono le hascisce di Algeri, di Egitto e di Aleppo, non che il *Kief Keef* della Barberia, ed il *birmingi* che SCHROFF ebbe da Bukarest; molli sono le hascisce in forma di elettuario, come il vero *hadschy* degli Arabi, il *daramesc* che è un hadschy condito con sostanze dolci, specialmente zucchero, mandorle, pistacchi, ecc., il *madgiun*, un altro elettuario di canape condito con frutta, miele ed aromi, specialmente cannella, cariofilli, pepe, ambra, muschio, ecc. — Secondo LANDERER, si portano dal Cairo anche confetti e sciroppi di hasciscia al mercato di Atene, di cui si distinguono cinque specie, il *Ntabamisk*, il *Mpouchari*, il *Mourapa Gkeser*, il *Chinty* ed il *Chatzraky*. — Qui bisogna menzionare anche l'*esrar* (il « mistero ») che si trova in forma di pastiglie, consistenti della resina di canape preparata con gomma dragante, le quali si mangiano e si fumano nella pipa accesa. — Sotto il nome di *D'Amba* e di *Dacca* si conoscono le foglie di una varietà di canape indica, che si fuma dai popoli dell'Africa meridionale.

L'estratto grasso (*Extrait gras*) di MOREAU, che è in fondo il *hadschy* degli Arabi, si prepara pestando 3 chilogrm. di erba di canape indica, facendoli bollire nell'acqua fino alla metà di questa, e poi con 3 chilogrm. di burro ribollire per dodici ore, aggiungendo sempre nuova acqua invece di quella evaporata; dopo dodici ore il burro ha sciolto la resina di canape ed ha preso un colore verdognolo; allora si cola, si spreme, si raffredda e si leva il burro irrigidito, cui si aggiunge dell'olio etereo di gelsomino o di rosa. Se ne prendono 3-4 grm. in una tazza di caffè nero (GUIBERT, HAGEN).

L'erba di canape indica contiene la così detta *Resina di canape* (*Resina cannabis indicæ*) che ne fu separata la prima volta da T. e H. SMITH e che passò sotto il nome di *cannabina* o *canapina* o *hasciscina* (*Cannabinum*) come il principio attivo della hasciscia; spiega un'azione narcotica a soli 4 centig., ed inebbria distintamente alla dose di 6 centig.: è insolubile negli alcali e si fonde ad una temperatura inferiore ai 50°. PERSONNE trovò che questa sostanza è composta di una resina solida inattiva e di due idrocarburi, un eleopteno, che egli chiamò *cannabeno* (*Cannabenum*) ed uno stearopteno, da lui nominato *idruro di canabeno* (*Cannabenum hydrogenatum*).

La *cannabina di Smith* agisce, secondo Personne, nella dose di 5-15 centigrammi, e produce fenomeni intensi, ma senza avvelenare, nella dose di 1 grm. La resina solida e privata degli olii eterei non produce nessun effetto alla dose di 1/2 grm. (Robiquet). — Il *cannabeno* invece agisce intensamente in piccola dose, ma la sua azione è più transitoria di quella della cannabina intiera; esso è una sostanza liquida incolora, molto alterabile, bollente fra 235-240° C., solubile in acido solforico con colore rosso; viene alterato dalla potassa caustica e con acido cromico dà acido acetico ed acido valerianico.

I preparati della canape che possiede la farmacia, sono i seguenti:

1.° *Estratto* o *Resina di canape indica* (*Extractum s. Resina Cannabis indicæ*), che si prepara facendo bollire con alcool le sommità floride della canape delle Indie orientali ed evaporando il tutto alla consistenza di un estratto asciutto. Non è solubile in acqua, ha un colore verde-nero. Produce, secondo Schroff, alla dose di 1/2-1 grm. cefalea, prostrazione, sonno, con progressiva diminuzione di polsi. — Si dà *internamente* a 10 centigrm. per dose più volte, fino a 30 centig. per giorno; a scopo ipnotico si dà una dose sola di 20-30 centigr., di solito in polvere, oppure in pillole, trochisci, misture ed in soluzione eterea, ma anche questa dose regolarmente non basta a produrre sonno e ne occorrono per questo scopo 15 centg. fino ad 1 grammo intiero (Fronmüller, Berthier). Fronmüller ammette come dose media 1/2 grm. e sostiene che dandolo a dose minore, non si può contare sull'effetto. Altre volte, però, 20 centig. possono bastare a produrre un'imponente ebbrezza cannabina (Gardner), come 2 grm. possono non provocare che un senso di occupazione della testa (Schroff). — Si usa anche *esternamente* per fomentazioni anodine, specialmente nelle neuralgie reumatiche, in forma di linimento, nella dose di 20-50 centigrm. sopra 20 grm. di olio o di linimento volatile.

2.° *Tintura di resina di canape indica* (*Tinctura Cannabis indicæ ex resina*), che contiene 1 p. di estratto di canape sopra 10 p. di alcool rettificatissimo; ha un colore bruno-verde e si usa a 2-10 gocce sopra zucchero (non in acqua, nella quale la resina si precipiterebbe).

3.° *Tintura di erba di canape indica* (*Tinctura Cannabis indicæ ex herba*), che si ottiene macerando 1 p. di sommità floride di canape in 2 p. di alcool rettificatissimo, si usa a 10-30 gocce per volta sopra zucchero, ed è assai incerta nella sua azione. Nelle farmacie si trova più facilmente questa tintura che la precedente.

5.º *Lupolo. Coni o Strobili di Lupulo e Glandole di Lupulo o Farina di Lupulo ossia Lupulina.*

Coni s. Strobyli s. Amenta Lupuli et Glandulæ Lupuli s. Farina Lupuli s. Lupulinum.

§ 596. — Parte fisiologica.

La parte attiva del lupulo sono le *glandole oleifere* degli strobili o coni di lupulo, le quali si dicono anche *lupulina*. I principii attivi della così detta lupulina sono l'olio etereo di lupulo ed il principio amaro, cui per certe varietà di lupulo si aggiunge ancora la *opeina*.

Posner attribuisce l'azione narcotica al solo *olio etereo del lupulo* che però, secondo Clarus, Wagner, Bibra ed altri, ne è assolutamente privo, e considera, ma probabilmente a torto, il lupulito solo come sostanza amara e favorevole alla digestione. Anche Walter Jauncey trovò che l'olio etereo di lupulo produce nell'uomo forte dolor di testa, svenimenti.

Il *principio amaro del lupulo* ossia *lupulito* od *umulina* agisce, nelle piccole dosi specialmente, sulla digestione, a modo di tutti gli amari, vale a dire impedendo le fermentazioni anormali, rallentando l'atto digestivo e rendendolo in questo modo più completo, irritando alquanto la mucosa gastro-enterica e rinforzando il movimento peristaltico. Nelle dosi maggiori nuoce assolutamente alla digestione, e produce come tutti gli amari, catarri più o meno intensi dello stomaco ed anche dell'intestino tenue. Oltreciò il lupulito produce disturbi nel sistema cerebro-spinale (Reil), specialmente pesantezza del capo e stanchezza generale, ma senza allucinazioni, senza encefalea e senza eccitamento del cuore; secondo Yves e Freake, esso sarebbe pure un buon ipnotico, ed oltreciò agirebbe come diaforetico, antilitico ed antelmintico (?).

In ogni modo il *lupulo intiero* spiega un'azione distintamente narcotica che Magendie, Personne e Ricord vollero negargli a torto. Assopisce i dolori (W. Jauncey), produce sonnolenza (Schroff contro Fronmüller, che non ottenne sonno da 15 grm. di lupulina), non aumenta, anzi piuttosto diminuisce la frequenza di polso (secondo Maton da 96 a 60, e secondo Jauncey dopo 9 grm. di lupulina presi in 6 ore da 76 a 30 pulsazioni, rendendo in pari tempo il polso intermittente), e deprime lo stimolo sessuale (Bird Page, Jauncey, Ricord), azione da molti considerata come specifica del lupulo. In *grandi dosi* il lupulo (e più presto la lupulina) produce un senso di bruciore all'epigastrio, sete, nausea, vomito, stitichezza, pesantezza del capo, difficoltà nei movimenti degli arti e stanchezza generale. Secondo molti, non produrrebbe mai vertigine, ma bensì cefalea, ed inoltre accrescerebbe la diuresi. Secondo Barbier, basterebbero 1-2 grm. di lupulina a produrre tutti questi fenomeni, mentre secondo altri non ne basterebbero sovente 10-12 grammi.

SCHROFF constatò sopra di sè ed *io* a Praga sopra di altri, che le inalazioni delle emanazioni di lupulo accumulato in spazii chiusi, producono, contrariamente alle asserzioni di PERSONNE, cefalea, obesità e stupore, inconvenienti cui vanno soggetti gli operai occupati nei depositi di lupolo che si devono specialmente attribuire al volatile olio del lupolo.

BAUMANN pubblicò un caso di *avvelenamento da lupulina* dallo sfogliare il lupulo maturo in uno spazio chiuso, in un ragazzo undicenne; i sintomi osservati erano vomito, polso lento e pieno, aumento della temperatura, sete viva, sudore copioso, sonno profondo con delirio, dilatazione delle pupille, sussulto dei tendini alle braccia, debolezza paralitica nelle gambe, ritardo nell'emissione delle feci ed orine, eritema scarlattiniforme con pustole nel volto ed in altre parti del corpo; la guarigione ottenuta con emetici, purganti, clisteri d'aceto, acidi vegetali e fomentazioni fredde della testa, fu lentissima; ancora dopo più mesi le pupille reagivano tardi, la digestione era difficile e le funzioni intellettuali tarde ed i movimenti degli arti incerti. La sorella di questo ragazzo soffrì simili fenomeni, ma in grado minore e guarì più presto.

L'uso del lupolo in forma di *birra* ricca di questa sostanza, ma povera di alcool, favorisce alquanto il sonno e la digestione, senza eccitare il polso e lo stimolo venereo, anzi deprimendo piuttosto quest'ultimo (Confronta il § 339 a pag. 49 del volume II). L'uso abituale ed eccessivo di birra ricca di lupolo nuoce quindi alle facoltà intellettuali più presto del vino, deprime la fantasia, rallenta le funzioni mentali, paralizza lo slancio delle idee ed esercita quindi un'azione piuttosto stupefaciente sul cervello del beone; produce inoltre più presto l'impotenza sessuale, ma nuoce più tardi alla digestione, che l'abuso del vino, anzi promuove fino ad un certo punto la nutrizione agendo come amaro-aromatico, ritardando il ricambio materiale, e favorendo l'aumento del pannicolo adiposo. Si può considerare come sicuro che il grande e generale uso della birra costituisce una delle ragioni, per cui i popoli tedesco ed inglese differiscono tanto dai popoli della razza latina che usano il vino; i primi pensano in generale più lentamente, ma più profondamente, ed amano con minor passione che i secondi, perchè il vino fa correre più celeremente il sangue, eccita maggiormente la fantasia, desta più pronte ma più fugaci le idee..... e Venere ama gli amplessi di Bacco.

La *opeina* sarebbe, secondo GRASSET, un *narcotico puro* ed eminente *ipnotico*, senza altra azione connessa, come nessun altro narcotico ed ipnotico che si conosca. Fa dormire (alla dose di 1-3 centig. per l'adulto) entro 10-15 minuti, ed il sonno dura 5-6 ore. Non diminuisce l'appetenza per i cibi nè produce stitichezza (SMITH), per cui sarebbe preferibile alla morfina, tanto più che è anche priva d'ogni azione previamente eccitante, ciò che non è nemmeno la morfina. La dose di 5 centig. sarebbe, secondo SMITH, capace di produrre i fenomeni di un avvelenamento acuto nell'adulto, e la dose tossica letale sarebbe poco superiore ai 10 centigrm. — Negli animali avvelenati coll'opeina fino alla morte non si ebbe mai al-

cuna convulsione clonica, nè tetanica: gli animali muojono, perchè le dosi troppo grandi producono semplicemente sopore e paralisi letale.

§ 597. — Parte clinica.

Internamente le glandole di lupulo (lupulina) ed in dose relativamente maggiore gli strobili di lupulo, si raccomandano:

1.° Sopratutto come *antafrodisiaco* contro l'*eretismo sessuale*, in ispecie il *priapismo*, le *polluzioni*, e la *spermatorrea continua*, ma anche contro la *ninfomania*, contro i quali stati morbosi l'adoprarono con vantaggio Bird, Page, Pescheck, Sigmund, Clarus e Van den Corput. Io stesso non ne ottenni vantaggio in nessun caso di polluzioni, ma bensì trovai la lupulina un buon anterotico nel semplice eretismo con frequenti erezioni. — Nelle erezioni dolorose consecutive alla *gonorrea* o ad *ulceri del pene*, e specialmente anche nella così detta *corda*, la lupulina fu vantata anche da Sigmund, Ricord, Zambaco, Debout, Puche, Privat e dopo l'operazione della fimosi da Robert, mentre Clarus in tutti questi casi non ne vide alcun effetto.

2.° Contro gli stati irritativi della vescica orinaria, specialmente contro la *urocistite acuta* (Wood, Franklin, Bache).

3.° Come mezzo *antiblennorroico* contro la *gonorrea* come tale (Ricord), la *leucorrea*, ecc.

4.° Come *ipnotico* in tutti i casi di insonnio, dove sarebbe preferibile all'oppio, perchè non ecciterebbe il cuore e non produrrebbe stitichezza (Maton).

5.° Come mezzo *anodino* in varie *neuralgie*, come contro la emicrania con soppressa mestruazione (Huguiér), contro il *dolore flogistico*, specialmente nel reumatismo acuto (Maton), e contro il dolore da *carcinomi* ed *ulceri*, specialmente se risiedono nel tratto gastro-enterico (Yves, Jauncey). Si vantò anche contro l'asma bronchiale, specialmente nei bambini (Marshal Hall).

6.° Come mezzo *digerente* (Yves), e specialmente nell'indigestione da anemia degli scrofolosi (Ricord).

7.° Contro le *febbri intermittenti* (Barbier).

8.° Contro la *tenia* e gli *ascaridi*, i quali però vivono perfino 19 ore in una decozione di lupulo (Küchenmeister).

Esternamente si adoprò il lupulo per fomentazioni e cataplasmi, e la lupulina in forma di unguento come mezzo anodino nelle *ulceri carcinomatose* e contro il dolore di *emorroidi infiammate* (Freake), nel quale senso riesce inutile del tutto.

L'*opeina* gioverebbe anzitutto come *mezzo ipnotico*, ed inoltre gioverebbe nella *morfinomania* per promuovere il sonno colla rinunzia alla morfina (Roberts); un gran vantaggio sulla morfina sarebbe questo, di potersene a lungo continuare l'uso senza inconvenienti serii. Fu inoltre lodata da Märkel nel *carcinoma gastrico*, nell'*ulcera rotonda*, nelle

gastralgie e nel *catarro cronico dello stomaco con iperestesia e vomito* diminuirebbe il dolore, il vomito e la flatulenza, e renderebbe specialmente nel carcinoma gastrico possibile la digestione di cibi facili.

Il *lupulito* ossia la *umulina* (il principio amaro del lupulo) si vantò da alcuni in ispecie nella *litiasi vescicale*, nell'*elmintiasi intestinale*, nelle *emorroidi dolenti*, nella *mestruazione difficile* con forti dolori lombari, e, sopratutto, contro il *delirio tremante*.

Dose. — Gli *strobili di lupulo* si dànno *internamente* in infusione calda a vaso coperto nella dose di 5-20 grm. sopra 200 grm. di colatura, la *lupulina* a 10-50 centigrm., fino ad 1 $^1/_2$ grm. per dose in polvere, meno bene in pillole, ed il *lupulito*, secondo Reil, a 5-10 centigr. per dose, pure in polvere. — L'*opeina* a scopo ipnotico si dà ai bambini, secondo Smith, ad 1 millig., agli adulti a $^1/_2$-1 centig., massime a 3 centig. che producono spesso già fenomeni di narcosi profonda.

Esternamente si usa la infusione degli strobili di lupulo (10-50 grm. sopra 200 grm. di colatura), i cataplasmi e le fomentazioni di lupulo, e perfino i bagni di lupulo ($^1/_2$-1 chilogrm. per un bagno) nelle contusioni, e la lupulina in unguento (1-3 grm. sopra 20 grm. di sugna), e per polvere aspersoria ne' casi di ulceri torpide (Hammick, Freake) — Si usarono pure i *cuscini di lupulo* (*Cucuphæ hypnoticæ, Pulvinaria lupuli*), per conciliare il sonno mercè le esalazioni dell'olio etereo del lupulo, e le inalazioni di vapore di un'infusione di lupulo nella tisi polmonare, che però sono completamente fuori uso.

§ 598. — **Parte farmaceutica.**

Gli strobili di lupulo provengono dall' *Humulus Lupulus fem. L.* (*Urticaceæ*) che cresce selvatico e coltivato in Germania; essi sono composti di brattee squamose, ovate, fornite alla loro base di glandole e ricoprenti i semi piccoli, rotondi, sparsi di piccole *glandole oleifere*, le quali sono sferiche, reniformi, gialle d'oro, esalano un odore aromatico-sopente, hanno un sapore amaro-aromatico e costituiscono nel loro insieme e separate dagli strobili e dai semi, una massa polverulenta gialla, denominata *farina di lupulo* ossia *lupulina*. Le glandole si separano dai semi e dagli strobili mercè lo sfogliamento di questi, o sbattendoli sopra uno staccio finissimo. Il lupulino del commercio contiene spesso 8-10% di sabbia fina. Il nome di lupulina è molto infelicemente scelto, perchè qui non si tratta nè di un alcaloide, nè in generale di un principio attivo, ma di glandole, contenenti fra altre sostanze anche i principii efficaci del lupulo.

Le brattee ed i semi privati delle glandole oleifere non hanno nessuna azione farmacologica.

Le *glandule*, invece, ossia la *farina di lupulo* o la *lupulina*, contengono: 1.° il *lupulito* (Pelletan) ossia la *umulina*, una sostanza amara, isolata nel 1863 da Lermer in istato cristallizzato, bianco-giallognola,

opaca, oppure giallo-rossa trasparente, inodora, di sapore amaro, chimicamente indifferente, quasi insolubile in acqua fredda, un po' solubile nell'acqua bollente, solubile nell'alcool, poco in etere, priva di azoto (secondo PERSONNE) (azotata secondo altri); si ottiene mercè l'estrazione delle glandole di lupolo con acqua e poi con alcool, con l'aggiunta di poca calce, evaporazione, trattamento con acqua, seconda evaporazione e lozione del residuo con etere; — 2.º l'*olio etereo* di lupulo, che si può ottenere mercè la distillazione del lupulo con acqua e che è bruno-giallo, di forte odore e di sapore amaro, polarizzante la luce a destra, solubile in etere, privo di solfo (WAGNER contro PAYEN e CHEVALLIER), appartenente al gruppo delle canfore, e composto di due olii aventi entrambi la formola chimica $C_{22}H_{33}O_2$ (PERSONNE); secondo WAGNER, sarebbe un olio ossigenato, che ossidandosi con acido nitrico si decompone in acido valerianico ed una resina gialla; — 3.º la *resina gialla*, di color d'oro, solubile in alcool ed etere. — Oltreciò contiene ancora gomma, lignina, grasso, cera, carbonati e melati (PAYEN), ed acido valerianico (PERSONNE). — Gli strobili di lupulo contengono specialmente anche acido tannico. — Il lupulo selvatico non dà lupulina (HUSEMANN), mentre contiene l'opeina.

L'*opeina* (*Hopeinum*) si trova principalmente nel *lupolo selvatico* dell'America che ne contiene fino a 0,15 %$_0$ (WILLIAMSON), ed in quello inglese, che ne contiene fino a 0,05 %$_0$; il lupulo si tratta sotto pressione al bagnomaria con una soluzione di glucosio (16 %$_0$) addizionata di acido acetico, si filtra la soluzione sul carbone e si evapora nel vuoto alla cristallizzazione del zucchero; le acque madri furono trattate con alcool che scioglie l'opeina, la quale si depura poi mercè ripetuti trattamenti con etere ed acqua fino alla cristallizzazione dell'opeina pura. Questa si ottiene cristallizzata in aghi bianchi, poco solubili nell'acqua, solubili in 50 p. d'alcool freddo, più facilmente nell'alcool caldo; è di sapore amarissimo, ha l'odore caratteristico del lupulo.

Oltre questa « *opeina bianca* » preparata da WILLIAMSON, trovasi nel commercio ancora l'*opeina bruna* di BILLAULT, una polvere bruna dell'odore di birra, che sembra non contenere nemmeno l'alcaloide opeina, ma solo una sostanza resinosa, che sarebbe, secondo HUCHARD, pure ipnotica, ma, secondo ELOY, non spiegherebbe che una debole azione nociva: perciò il sonno sarebbe più calmo, senza cefalea, senza pesantezza di testa, senza incubi nè sogni, e senza allucinazione ed alterazioni pupillari (HUCHARD).

La *farmacia* ne possiede i seguenti preparati:

1.º L'*estratto di lupulo* (*Extractum Lupuli*), che si ottiene estraendo gli strobili con alcool ed evaporando il liquido alla consistenza dell'estratto; si usa specialmente come rimedio amaro e contiene quasi esclusivamente lupolito; si dà a $1/_2$—1 $1/_2$ gram. per dose.

2.º La *tintura di glandole di lupolo* (*Tinctura glandularum Lupuli s. Tra. Lupulini*), che si ottiene macerando per sei giorni 1 p. di glandole di lupolo con 2 p. di alcool, ed aggiungendo finalmente ancora tanto alcool, da ottenere il peso complessivo di 3. p.; si dà a 15-30 gocce.

3.° Lo *sciroppo di lupulo* (*Syrupus Lupuli*), che si prepara mescendo 333 p. di zucchero con 25 p. di tintura di glandole di lupolo, ed aggiungendovi poco a poco 180 p. di acqua, facendo bollire il tutto e filtrando; ogni 100 p. contengono circa 1 p. di glandole di lupulo, ossia lupulina.

6.° *Foglie di Coca. Coca. Cuca. Ypadù.*

Foglia Erythroxyli Coca. Folia Coca.

§ 590. — **Parte fisiologica.**

La coca, sulla quale diedero notizie preziose già UNANUÈ (1832), POEPPIG (1836), TSCHUDY (1846) e WEDDEL (1853), attirò negli ultimi tempi la particolare attenzione di MANTEGAZZA e di SCHERZER, il primo dei quali la considera come uno degli « alimenti nervosi ». Dagli Indiani del Perù e della Bolivia che la chiamano « Cuca » e da quelli del Brasile che la nominano « Ypadu » la coca si mastica quasi tutto il giorno, e costituisce per l'abitudine un reale bisogno di quelle popolazioni, che uguaglia o supera forse il bisogno del tabacco e del caffè presso le nazioni europee. I masticatori della coca si chiamano cocheri (*coqueros*).

L'azione della coca è dovuta, senza dubbio, a tre sostanze contenute in essa, che sono un po' di *acido tannico,* una *sostanza volatile* (che a GOSSE sembra un acido resinoso volatile, ma che probabilmente si rinviene solo nelle foglie fresche), ed un alcaloide amaro, la *cocaina*, scoperta da NIEMANN (1).

Gli effetti delle *foglie di coca* somigliano in gran parte a quelli della cocaina; si devono studiare specialmente riguardo alla digestione, alla circolazione, alle varie secrezioni ed al sistema nervoso animale.

Quanto alla *digestione*, nella *bocca* le foglie di coca masticata produrrebbero, secondo varii autori, un aumento della salivazione, che però in gran parte era dovuto all'atto stesso della masticazione, giacchè, secondo GAZEAU, la masticazione delle foglie di coca *diminuisce invece la secrezione della saliva* ed io ho sperimentato lo stesso effetto su di *me medesimo.* — A *stomaco pieno* la coca sembra facilitare la digestione, senza però accelerarla, per quanto almeno risultò dalle sperienze fatte da me medesimo con coca asciutta. Io ritengo che la coca agisca in proposito diminuendo la sensibilità dello stomaco, per cui si crede di digerire con maggiore facilità, non venendo percepite quelle sensazioni normali di pienezza dello stomaco che comunemente non vengono neppur avvertite, ma possono perfino incomodare individui molto impressionabili: e questo modo di vedere sta d'accordo coll'anodinia che la cocaina produce sulla lingua, se è portata a contatto immediato della medesima.

(1) L'alcaloide che il farmacista *Pizzi* di La Paz si vantò di aver scoperto nella coca, fu riconosciuto da NIEMANN, sul campione mandato da *Pizzi* medesimo, non essere stato altro che gesso.

Nello stesso modo spiegasi che la coca *masticata a digiuno* attutisce la sensazione della *fame* e della *sete* e quindi indirettamente rende l'individuo capace a sostenere fatiche corporee, come viaggi a piedi, lavori gravosi, ecc., *senza mangiare per un certo tempo*, i quali effetti della coca ci sono riferiti da Unanué, Stevenson, Poeppig, Martius, Valdez y Palacios, v. Tschudy, Castelnau, Mantegazza, Scherzer. Certamente la coca per sè non nutrisce, come credevano Unanué e Tschudy, e come ammette anche Gosse, ma solo inganna la fame, come dice Weddell, od occupa i nervi, come s'esprime Angrand, e quindi *permette di sostenere un prolungato digiuno*. Ciò risulta anche da qualche esperimento di Cl. Bernard, i cui conigli morirono di fame quattro giorni dopo essere stato loro sottratto ogni altro alimento, benchè dopo due giorni di digiuno abbiano ricevuto due grammi di estratto di coca. — Quanto alla sete, questa non è un effetto della secchezza locale della faringe, perchè la medesima possa venir vinta dall'aumento della salivazione per la coca, ma è una conseguenza del prosciugamento generale dell'organismo e del condensamento del sangue, per cui la sua diminuzione s'intende come consecutiva ad un assopimento del sistema nervoso. — Che la coca possa anche effettivamente facilitare ed accelerare la digestione, come sostiene Mantegazza, può valere per le foglie fresche (che contengono probabilmente una sostanza volatile eccitante) molto più che per la coca secca, contenente solo cocaina, ed alla quale questo effetto si nega completamente da Clarus, Fronmüller ed altri; le mie proprie sperienze non sono neppure favorevoli in proposito alla coca secca masticata, benchè il poco acido tannico, che vi è contenuto, potrà in certe circostanze, specialmente dove vi ha leggero catarro e facili fermentazioni anormali (vedi il § 601), influire favorevolmente sulla digestione.

Quanto alla *circolazione*, la coca ecciterebbe assai considerevolmente il cuore e le arterie (Unanue, Mantegazza, Bolognesi), più del the cinese e più del caffè e del mate. Anche masticata in gran dose, aumenterebbe per l'acido volatile la frequenza del polso e della respirazione ed accrescerebbe la temperatura, producendo così una vera febbre, quantunque leggera e transitoria; l'eccitamento del cuore può spingersi fino alle palpitazioni e la frequenza del polso fino ai 134 battiti (Mantegazza). Rossier, secondo cui la coca rallenterebbe il polso, confessa egli stesso che le sue sperienze non erano fatte con tutta la necessaria esattezza. Nelle sperienze di Cl. Bernard non si ebbe nessuna alterazione del polso, ma Gosse sostiene che la coca adoprata era troppo vecchia.

Quanto alle varie *secrezioni*, la coca vi influisce relativamente poco. Non potrei dire che accresca la traspirazione cutanea o che promuova il *sudore*, nè mi pare abbastanza comprovato che si debbano attribuire alla coca anche le eruzioni di pitiriasi (?) alle palpebre, e di macchie eritematose sparse per la pelle, che Mantegazza vide nascere talvolta dopo la masticazione di coca. Talvolta, per diminuzione della secrezione delle *lagrime*, si renderebbe asciutta la congiuntiva oculare. Le *orine*, all'incontro, aumentano sovente dopo l'uso della coca (Mantegazza, Ga-

zeau), ciò che osservai pur io dopo l'infusione di coca (purchè si sia bevuta abbastanza acqua coll'infusione). Le *scariche alvine* vengono, secondo la mia osservazione, facilitate dietro l'infuso di coca, mentre, secondo altri, la coca potrebbe produrre anche stitichezza. In grandi dosi la coca sarebbe pure *afrodisiaca* (Mantegazza, Bolognesi). e si sostiene che la coca conservi anche la potenza sessuale dell'uomo fino alla vecchiaja inoltrata: ma siccome in proposito si citano solo esempii indiani, non si dimentichi che il selvaggio dell'America non si può in proposito confrontare cogli evirati giovani della decrepita Europa.

È interessante che la coca *aumenta la temperatura del corpo:* già Mantegazza aveva trovato, masticando la coca, una temperatura di 38°,75 sotto la propria lingua. Questo solo fatto dimostra che la coca *accresce l' attività chimica de' tessuti ed accelera il ricambio materiale*, ed esclude invece, che la coca possa *diminuire la ossidazione della materia organica* e quindi *minorare il consumo* come suppone Gosse, ed in tal modo conservare le forze e prolungare la vita (?), come credono Tschudy e Mantegazza ed altri; potrebbe forse giovare in proposito alquanto la coca fresca per la sostanza volatile, ma certamente non si può sperare tanto dalla coca asciutta contenente solo cocaina. E difatti le sperienze di Gazeau condussero alla convinzione, che le foglie di coca producono un *considerevole aumento della secrezione di urea, con elevazione anche della temperatura e diminuzione del peso di corpo:* effetto, che, come osserva bene Husemann, mette la coca in diretta opposizione col caffè e col thè.

Importantissima è in fine l'influenza della coca sul *sistema nervoso animale.* In questo proposito Unanuè e Weddell consideravano la coca come una sostanza primariamente eccitante, ciò che certamente non è. Weddell disse che la coca masticata produce un lento, ma durevole eccitamento dell'intiero sistema nervoso, mentre presa in gran dose ed in infusione calda agirebbe specialmente anche eccitando il cervello e cagionando insonnio. Ma già Pöppig aveva riconosciuto che la coca agisce primieramente come narcotico e che l'eccitamento da essa prodotto è solo un effetto secondario ed indiretto. Secondo lui, oltre l'indebolimento degli organi digerenti, un rilasciamento generale del sistema nervoso seguirebbe l'uso della coca, il quale condurrebbe al riposo ed all'apatia, senza perturbare le facolta intellettuali; l'uso prolungato della coca produrrebbe i sintomi di un sopraeccitamento generale del sistema nervoso, i quali dietro le mie proprie osservazioni si riducono, però, a fenomeni d'*eretismo nervoso*, e quindi di debolezza nervea con eccitabilità morbosamente esagerata.

La *sensibilità* generale pare venga diminuita dopo le dosi grandi di coca; noi abbiamo già mentovato che la cocaina portata sulla lingua produce torpore ed anestesia completa della medesima, ed abbiamo spiegato la diminuzione della fame e della sete non che l'apparente facilitazione della digestione, mediante l'anestetizzazione dei nervi sensibili dello stomaco, delle fauci e dell'organismo intiero. Noi crediamo che la resistenza accresciuta dei muscoli a fatiche prolungate dietro l'uso della

coca sia in pari modo da attribuirsi, almeno in parte, alla diminuzione della sensibilità generale, in ispecie alla abolizione del senso di stanchezza. È naturale che assopita questa sensazione i muscoli possano continuare a contrarsi abitualmente e senza dar molestia all'individuo, come automaticamente funzionano i muscoli d'un soldato che camminando in marcia dorme: il movimento una volta preso continua incosciente qui, come dopo la coca continua non avvertendosi la stanchezza. Anche la maggiore resistenza contro le influenze dell'intemperie, specialmente del freddo ed umido, che si dice eminente nei « *cocheri* » (*coqueros*) indiani non può dipendere che da un attutimento della sensibilità per la temperatura.

Nella sfera della *motilità* non si osservano fenomeni di grande importanza, specialmente non si osservarono convulsioni; e mentre secondo gli uni prevarrebbe il rilasciamento, la tendenza al riposo, secondo gli altri avrebbe luogo un incremento notevole della tonicità e resistenza muscolare alle fatiche (vedi sopra) e perfino si manifesterebbe un vero eccitamento dei muscoli. MANTEGAZZA dice che sembra venga infusa nell'organismo gradatamente forza novella e si ha la coscienza di quest'aumento di forza, senza sentirsi però spinti a provarla.

Le *facoltà intellettuali* diminuiscono distintamente dopo l'uso della coca. MANTEGAZZA ha bene avvertito, che dopo il medesimo non si è capaci di eseguire lavori mentali serii. *Io stesso* masticando la coca a stomaco digiuno ho potuto convincermi che ritarda notevolmente il pensiero e paralizza la energia della mente; scrivendo questo articolo ho voluto masticare un'altra volta 5 grm. di coca, ed ho dovuto non solo sospendere il lavoro dopo circa una mezz'ora per la crescente apatia ed inerzia mentale, ma l'altro giorno ho dovuto cancellare puranco tutto quanto io avea scritto sotto l'influenza della coca. CLARUS osservò dopo la coca come prima allucinazione la vertigine.

Quanto alla *ebbrezza cocalina*, che si può manifestare dopo 6-12 grm. di coca masticata (MANTEGAZZA), la medesima consiste in un senso di isolamento dal mondo esterno, di tranquillità generale, di compiacenza del riposo, di quasi completa immobilità del corpo; l'inerzia arriva a tanto che diventa difficile od almeno molesto il parlare, benchè (dopo 12 grm. di coca masticata), insorga transitoriamente il senso di leggerezza del corpo e di accresciuta agilità, colla velleità di muoversi bruscamente (MANTEGAZZA). Si pensa lentamente, si vive come sonnecchiando, e mettendosi allora a letto, si è presi presto da vero sonno profondo con *sogni bizzarri* e fugaci. MANTEGAZZA continuando però in tale stato a masticare la coca, ed arrivando poco a poco ai 30 e fino ai 60 grm., provò *allucinazioni piacevoli* sempre più distinte, che somigliavano al sogno in veglia; il cuore palpitò con più forza, il polso diventò assai frequente, la temperatura si elevò al di là del normale, e le imagini fantastiche si seguirono con una straordinaria rapidità; egli diventò allora loquace e si perdette in vero delirio; prendendo altri 6 grm. le imagini diventarono terribili, per ritrasformarsi poco a poco in allucinazioni piacevoli e per cedere completamente dopo tre ore di sonno tranquillo. — GOSSE ricorda che neppure nell'ebbrezza cocalina non si trova mai perturbata

la coordinazione dei movimenti, e quindi non vi ha mai l'andamento titubante, come lo si osserva nell'ebbrezza alcoolica. GAZEAU, sperimentando sopra di sè medesimo, non osservò nulla di quell' ebbrezza che MANTEGAZZA attribuiva alla masticazione della coca.

Possiamo dire che la *virtù principale della coca* è quella di diminuire la *sensibilità generale*, e direi specialmente la *cenestesia*, la sensazione di sè medesimo, meno la sensibilità di singoli nervi, siano sensuali o sensitivi. La coca non è tanto un anodino, quanto è un buon anestetizzante generale, e perciò utile contro la sete, la fame ed altre sensazioni generali, non limitate a singole località.

Secondo WEDDELL, l'abuso di coca continuato per molto tempo produce una specie di *cachessia cocalina;* i « *cocheri* » (*coqueros*) hanno un fiato puzzolento, le labbra pallide, i denti ottusi verdognoli, macchie nerastre negli angoli buccali, la pelle giallognola, gli occhi approfondati con aloni rosso-oscuri, la vista debole, le labbra tremanti, l'andamento incerto, titubante, la sensibilità generalmente diminuita, la digestione rovinata; si sviluppano anche malattie epatiche, e specialmente la calcolosi biliare, e coi fenomeni di un'idremia di grado elevato, nòn di rado con idropisia, avviene la morte. Molti « *cocheri* » sarebbero avidi di divorare gli escrementi animali (WEDDELL). — Anche TSCHUDY vide nei « *cocheri* » fotofobia con dilatazione delle pupille e poi insensibilità per la luce.

Quanto alla proposta di TSCHUDY di introdurre l'uso della coca in Europa e di generalizzarlo, dico brevemente che sarebbe una disgrazia per l'Europa maggiore di quella della introduzione presso di noi del tabacco, uguale a quella dell'uso presso gli Orientali dell'oppio e della hasciscia. Abbiamo abbastanza veleni che sono passati in uso quotidiano e che ci hanno sempre più allontanati dalla vita naturale. Qual cane introdurrebbe volontariamente così innaturali mescugli di roba, senape, pepe, peperoni, pomidoro, aceto, aromi, liquori, caffè bollente, gelati, ecc., come vengono giornalmente consumati dall' uomo, questo essere che si dice sapiente, che aspira all'eterno, che tutto sottopone al razionalismo . . e poi mangia più irrazionalmente di qualunque animale e mina la propria salute con una serie indeterminata di delitti di lesa natura? —

Dopo le unanimi relazioni di BIBRA, HUMBOLDT, TSCHUDY, MEYEN, PÖPPIG, MANTEGAZZA e SCHERZER non si può non credere, che la coca *fresca* renda (come l'oppio) più facile il sopportare fatiche muscolari, fame, sete ed influenze atmosferiche ostili; è possibile anche che la coca fresca per la *sostanza volatile* che contiene eserciti davvero una influenza eccitante che possa paralizzare l' influenza deprimente della cocaina: ma le foglie secche che ci vengono in Europa e contengono solo cocaina, non possono essere ugualmente utili. Specialmente agli uomini di studio raccomando di non masticare la coca, perchè la coca fa inerti, paralizza la mente ed il suo abuso imbecillisce. Un selvaggio che non ha bisogno di eccitare la mente, ma bensì di assopire la fame e di non avvertire la stanchezza dei muscoli, può trovare nella coca quel che gli serve. Le nazioni colte, invece, che hanno bisogno di eccitanti che accre-

scano la elasticità del corpo e la tenacità ed energia della mente, potranno far uso degli alcoolici e dei caffeici ricchi di olii eccitanti, e potranno tollerare anche il tabacco: ma essi non introdurranno mai nei loro usi sostanze stupefacienti, si chiamino le medesime oppio o coca. Io sono convintissimo che se mai l'uso dell'oppio o della coca si generalizzasse presso una nazione oggi coltissima, la medesima fra meno d'un secolo discenderebbe dal gradino della civilià che oggi occupa.

§ 600. — Azione fisiologica della cocaina.

La *cocaina* è, senza dubbio, la sostanza che più influisce sulla azione della coca, e perciò merita di essere studiata più particolarmente.

Bisogna anzi tutto distinguere la sua *azione locale*, e la sua azione *generale* sull'organismo.

L'*azione locale* o *topica* della cocaina è caratterizzata dall'*anestesia locale* che produce a contatto delle superfici organiche. La medesima fu già nel 1855 constatata da Gedeke per la *lingua* e nel 1857 da Spinoza riconfermata. Morend trovò nel 1868 che la cocaina injettata *sotto la pelle* abolisce le azioni riflesse, ed Anrep avvertì nel 1880, che queste injezioni ipodermiche rendono *perfettamente anestesica la pelle.*

È interessante, che il cloridrato di cocaina agisce perfino sulle *piante* e che alla dose di 1 p. sopra 8 p. di acqua impedisce che molti fiori, per molti giorni di seguito, non sentono l'influenza alternante della luce e dell'oscurità, e nemmeno quella diretta del sole, e quindi non compiono i regolari movimenti di chiusura ed apertura della corolla, cosa sperimentata da Tassi sopra i fiori del *Crocus luteus*, *C. Imperati*, *Galanthus nivalis*, *Anemone coronaria*, *Eranthis hiemalis*, *Ficaria ranunculoides*, ecc.

Nel 1884 Freund e Köller trovarono che una goccia di soluzione di cloridrato di cocaina instillata nell'*occhio* del coniglio, produce anestesia della congiuntiva e della cornea, e che lo stesso si otteneva nell'uomo con alcune gocce di una soluzione al 2%, con secchezza del bulbo oculare (dopo pregressa breve lacrimazione e bruciore), midriasi ed apertura delle palpebre: e di questi fenomeni il più a lungo persistente era la midriasi. Le quali osservazioni furono confermate ed alquanto allargate da Nettleship e da Benson.

Nel 1885 Biggs vide che una soluzione al 2% applicata sulle gambe della rana, produce anestesia delle medesime, e lo stesso vide Vulpian sul piede della rana, tenuto in un tubetto contenente una soluzione al 4%. E più o meno contemporaneamente Ringer, sperimentando le *injezioni sottocutanee* della cocaina, dimostrò che le medesime producono prima bruciore, poi torpore nel luogo dell'injezione, diminuzione del dolore e del calore, e per un raggio d'estensione variante completa anestesia algesica e tattile, circondata da un'altra zona di diminuzione della sensibilità. Le quali osservazioni furono confermate presto anche da Livierato.

Sulla *pelle privata dell'epidermide* Bert sperimentò la cocaina,

injettandone la soluzione nelle bolle non rotte, sollevate da vescicanti, o pennellando la superficie denudata della pelle, o coprendola con filaccia imbevuta di una soluzione di cocaina: ed in tutti questi casi ottenne l'anestesia perfetta, limitata alla località trattata, tanto che un pezzo di tela munito di fori, che si mette sulla pelle denudata, dà l'anestesia solo ne' luoghi corrispondenti ai fori della pelle.

Le *mucose tutte* si risentono della azione anestetizzante della cocaina: come la lingua, così tutta la mucosa buccale, la mucosa nasale, quella faringea e laringea, come pure quella uretrale, quella del retto, ecc., diventano perfettamente insensibili. Bosworth attribuisce questa insensibilità all'anemia assoluta, che la cocaina produce per contrazione assoluta de' vasi sanguigni e ritrazione della mucosa.

È interessante che, mentre la mucosa nasale perde anche la percezione degli odori, *nè essa nè le altre mucose perdono la sensibilità termica*, e quindi continuano a venire impressionate dal calore e dal freddo, fatti già studiati da Donaldson e Warfield.

Non meno importante è l'*azione generale* della cocaina sull'organismo.

La medesima viene presto assorbita dal sangue e per mezzo di questo agisce sul *cervello*, come risulta dalla straordinaria, benchè poco durevole dilatazione della pupilla (constatata contro Niemann da Fronmüller, Schroff e C. Haller), dal coma vigile, dalle convulsioni epilettiformi o tetaniformi (e nelle rane anche catalettiche), e dalla stasi con edema cerebrale, i quali fenomeni si possono ottenere avvelenando rane o conigli colla cocaina. Gli esperimenti più interessanti furono istituiti in proposito da Schroff, che osservò nelle rane dopo piccole dosi (5 milligrm.) di cocaina una diminuzione nell'attività dei muscoli volontarii e respiratorii, dopo le dosi medie notevole sonnolenza, abolizione della respirazione e stato catalettico, e dopo le dosi grandi (2 centigrm.) l'estinzione completa dell'eccitabilità nervea e muscolare anche per stimoli artificiali intensi, con straordinario indebolimento dell'azione cardiaca. Nei conigli Schroff ottenne dalla injezione sottocutanea di 5-10 centigrm. di cocaina convulsioni tetaniformi con stridore dei denti e con dilatazione enorme della pupilla (che ne' casi letali ritornò quasi istantaneamente alla grandezza normale), accresciuta frequenza della respirazione, che più tardi si abbassò notevolmente, ed acceleramento delle contrazioni cardiache fino a renderle innumerabili. La stessa quantità che data internamente produsse solo una transitoria dilatazione della pupilla e leggere oscillazioni nella frequenza della respirazione e delle contrazioni cardiache, uccise un altro coniglio cui fu injettata sotto la cute, in 28 minuti, sotto convulsioni epilettiformi con enorme dilatazione delle pupille. Injettata nel cavo peritoneale, la cocaina si mostrò molto meno attiva che injettata sotto lo pelle. Nei conigli morti si trovò stasi ed edema del cervello e turgescenza di tutte le vene del corpo.

Prendendo Schroff stesso 1 centigrm. di cocaina internamente, osservò su di sè un aumento nella frequenza di polso e nella sua forza, diminuzione progressiva delle respirazioni, un senso di calore generale,

di piacevole quiete e di spossatezza di tutti i muscoli, poi sonnolenza, cefalea, diminuzione dell'udito e della vista, perdita della memoria, impossibilità di regolare le idee. In principio, dunque, la cocaina produce, secondo SCHROFF, un aumento della sensibilità generale con piacevole rilasciamento dei muscoli, e con maggiore prontezza della fantasia, e più tardi una diminuzione della sensibilità generale, della motilità e delle facoltà intellettuali. — La cocaina aumenta la salivazione, secondo SCHROFF non nuoce allo stomaco, non influisce sull'intestino (che però secondo SIGHICELLI, ne verrebbe paralizzato ne' muscoli lisci), e ritarda alquanto la secrezione delle orine.

I risultati delle sperienze quì citate sono stati confermati da MORENO y MAIZ sugli uomini e sugli animali, e bisogna riconoscere che la cocaina appartiene ai narcotici che agiscono mediante la loro influenza sui centri nervosi. Come ipnotico, però, la cocaina non serve, secondo FRONMÜLLER, neppure spingendone la dose a 3 centigrammi.

ANREP, sperimentando sulle rane, venne a conchiudere che la cocaina paralizza completamente le terminazioni dei nervi sensibili, e diminuisce notevolmente la eccitabilità dei nervi motori, senza paralizzare completamente nè queste fibre motrici, nè il midollo spinale. Le dosi piccole (0,0005-0,0015) non influiscono sulla frequenza e forza delle contrazioni cardiache della rana: a 0,003 la cocaina diminuisce la frequenza e forza delle medesime; a 0,007-0,010 paralizza completamente il vago: le dosi superiori e letali arrestano il cuore solo dopo qualche ora. Nei cani le dosi medie producono un aumento di frequenza delle contrazioni del cuore, grazie ad un indebolimento delle fibre frenatrici del vago, che dalle grandi dosi verrebbero paralizzate completamente.

Ultimamente la cocaina fu studiata da UGOLINO MOSSO con molta diligenza ed acume (1), e MOSSO venne a conchiudere, che nella rana la cocaina in gran dose *paralizza il midollo*, mentre sono ancora intatti i nervi di moto e di senso nella loro parte periferica; la conducibilità del midollo è sospesa, e sono aboliti i movimenti riflessi, perchè sono impedite a funzionare le rispettive cellule nervee nel midollo spinale; solo nell'ultimo momento dell'avvelenamento per dosi grandissime viene diminuita l'eccitabilità anche dei nervi motori stessi. Negli animali a sangue caldo la cocaina provoca accessi convulsivi tetaniformi a *periodi regolari*, somiglianti alquanto a quelli prodotti dalla stricnina, ma ben differenti se si bada al fatto che manca il trismo e che le contrazioni tetaniformi non sono movimenti riflessi, non vengono provocati da cause esterne. Tagliando un nervo sciatico, l'arto rispettivo cessa di essere convulso (ciò che dimostra che l'eccitamento tetaniforme dipende dai centri nervosi, e non appartiene alla periferia dei nervi od ai muscoli), mentre le convulsioni continuano tagliando il midollo spinale fra l'atlante e l'occipite (ciò che indica, che il midollo spinale può produrre per l'influenza della cocaina le contrazioni muscolari negli arti da sè, senza concorso del cervello).

(1) UGOLINO MOSSO, *Sull'azione fisiologica dèllacocaina.* Atti della regia accademia de' Lincei, Anno CCLXXXIII, 1885-86.

Facendo inalare una soluzione nebulizzata di cocaina la *respirazione* si fa subito piu forte e più frequente, e continua così anche dopo il taglio dei pneumogastrici; U. Mosso dimostrò che la respirazione dell'animale avvelenato con cocaina non sta più in diretto rapporto coi bisogni chimici dell'organismo, e sembra che la cocaina agisca sui centri nervosi della respirazione, rendendone maggiore l'attività funzionale. L'aumento di frequenza delle respirazioni per la cocaina non dipende nemmeno da un aumento di sensibilità dei centri nervosi, per cui questi sentissero maggiormente la venosità del sangue e quindi in via riflessa accrescessero il numero dei movimenti respiratorii: esso è dunque, come pare, un fatto puramente nervoso. È interessante che l'inalazione della nebbia cocainica non produce anestesia della mucosa respiratoria: causa ne è il troppo rapido assorbimento per i polmoni, per cui si ha l'azione sui centri nervosi e si hanno le convulsioni tetaniche, « prima che si possa manifestare un effetto locale anestetico sul vago ». Secondo U. Mosso, dunque, la cocaina è un eccitante della respirazione.

Studiando l'influenza della cocaina sul *cuore*, U. Mosso trovò che la cocaina in piccole dosi eccita per un certo tempo il cuore della rana, anche dopo cessato il passaggio del sangue contenente cocaina, mentre le soluzioni forti di cocaina arrestano il cuore in sistole. Nei cani U. Mosso confermò le cose trovate da Anrep, e vide che la frequenza delle contrazioni cardiache aumenta notevolmente prima dell' accesso del tetano, e più ancora durante il medesimo, ed il polso perde il suo dicrotismo, grazie alla grande frequenza de' polsi; trovò poi, contro Anrep, che la frequenza dei polsi aumenta prima che si paralizzassero le fibre frenatrici del vago. Secondo U. Mosso, la cocaina aumenta colla frequenza anche la forza delle sistoli cardiache, e ciò senza paralizzare i vaghi, la cui eccitabilità per la corrente elettrica continua anche dopo grandi dosi di cocaina, le quali al più ne diminuiscono transitoriamente, per poco tempo, la sensibilità per le correnti elettriche. U. Mosso non osservò mai, nemmeno dopo dosi fortissime, un rallentamento dei battiti cardiaci, quale dice d'averlo osservato Anrep, nemmeno ne' momenti che precedevano la morte dell'animale avvelenato.

Quanto alla *pressione del sangue*, U. Mosso trovò che in media 0,01-0,02 producono un aumento durevole della pressione nel cane, lasciando persistere la funzione dei centri vasomotori e le oscillazioni rispettive nella tonicità dei vasi sanguigni, mentre le dosi maggiori producono un abbassamento della pressione con forte dilatazione dei vasi sanguigni. Negli organi estirpati (reni) la circolazione artificiale di sangue defibrinato (mediante una boccia di Mariotte all'altezza di metri 1,70) produsse, quando si aggiunse la cocaina alla dose di 0,02$^0/_0$ nessun effetto sensibile sui vasi sanguigni, mentre alla dose di 0,04-0,08-0,10$^0/_0$ produsse una forte paralisi dei vasi sanguigni (1): risultato che ricorda la paralisi per cocaina dei muscoli lisci dell'intestino (vedi sotto).

(1) Mosso calcolò che 0,02 $^0/_0$ erano pari a 0,0142 per chilog. di animale, e che 0,04 — 0,08 — 0,10 $^0/_0$ erano pari a 0,0280 — 0,0570 — 0,0712 per chilog. di animale.

Inoltre la cocaina ha un'influenza decisa sul *calore animale*: secondo U. Mosso, essa « *è fra tutte le sostanze che si conoscono ora, quella che fa crescere più sollecitamente e maggiormente la temperatura dell'organismo* ». E notisi che la cocaina accresce la temperatura anche dopo tagliato il midollo oblungato, mentre di solito il taglio di questo abbassa la temperatura.

Molto interessante è l'azione della cocaina sui *nervi della lingua*, a contatto della quale produce anestesia completa (Niemann) od incompleta (Clarus); non vi ha solo anodinia della lingua, ma anche ageustia (Schroff).

Non meno importante è l'azione paralizzante della cocaina sui *muscoli motori del bulbo oculare* (innervati dall'oculomotore, dal trocleare e dall'abducente), per cui il bulbo oculare resta immobilizzato, e sui *muscoli striati in genere*, purchè molto sottili (Sighicelli), mentre non se ne risentono i nervi (come mostrò Sighicelli). Anche la *midriasi* da cocaina è prodotta da transitoria *paralisi delle fibre muscolari dell'iride* (Sighicelli). Perfino i *muscoli lisci dell'intestino* vengono paralizzati dalla cocaina (Sighicelli).

§ 601. — **Parte clinica.**

Se condannabile come sostanza dietetica, la coca promette diventare importante come mezzo terapeutico.

Io credo che la *cocaina* possa riuscire veramente utile, e sarà di gran lunga *preferibile alle foglie di coca:*

1.° Nelle *neurosi dello stomaco*, con *iperestesia della mucosa gastrica*, e quindi, sopratutto, nelle *gastralgie*, nella *polifagia dolorosa*, nelle *coliche intestinali* e nel *gastrospasmo*, ne' quali casi le foglie di coca furono già raccomandate da Mantegazza, Martius, Unanuè, Gazeau, Beugnier, Corbeau, Demarle, ed altri. *Io stesso* mi sono servito (e forse pel primo) delle foglie di coca con vantaggio in parecchi casi di *vomito nervoso di isteriche, vomito incoercibile, vomito delle gravide*, ecc. che ha resistito agli oppiati ed agli eccitanti di tutte le specie, e Janorski, Holtz, Weiss, Aurelio Bianchi ed altri sperimentarono in questi casi utilissima la cocaina.

2.° Nel *mal di mare*, dove Manassein sperimentò utile la cocaina e ne accreditò l'uso in pratica (1).

3.° Come preservativo del *mal della montagna*, che consiste in una forte dispnea con cardiopalmo e vertigini che provano gli ascensori di alte montagne, e contro il qual male Tschudy asserisce d' averla sperimentata utile sui freddi altipiani delle Ande.

4.° Per combattere la *sete* e la *fame eccessiva*, riguardo al quale scopo agisce attutendo la sensazione nervosa, senza però rendere con ciò meno necessaria l'acqua o l'alimento alla vita dell'organismo. Vi hanno

(1) Già nella prima edizione di quest'opera, pubblicata nell'anno 1868, io ammisi come probabile l'effetto della cocaina *contro il mal di mare* (Vol. II. pag. 83) — e quella mia previsione pare abbia avuto una conferma pratica dal Manassein.

certamente malattie, in cui la sete è inestinguibile per l'ispessimento del sangue ed il notevole prosciugamento di tutti i tessuti, e nelle quali il bere non solo non giova ad ammansare la sete, non potendosi ottenere la diluzione del sangue, ma perfino nuoce maggiormente, perchè l'acqua bevuta invece di arricchire i tessuti prosciugati e sitibondi, va ad aumentare le molestie dell'infermo, peggiorando direttamente il suo stato patologico. Così nella *cirrosi epatica* la idriasi peritoneale cresce tanto più rapidamente, quanto più l'ammalato beve, perchè l'acqua assorbita dalla mucosa gastro-enterica, non può passare liberamente per il sistema della venaporta, e quindi non può entrare tutta nella grande circolazione, ma al contrario accresce il rigurgito nelle radici della venaporta e quindi fa aumentare l'idrope ascite. Io ho sperimentato in questi casi le foglie di coca nella mia clinica, facendole masticare, e le ho trovate utili come rimedio palliativo, che assopisce la sete; continua il prosciugamento dell'organismo e gli ammalati muojono per l'anemia ed asciuttezza cerebrale, ma soffrono meno e l'ascite cresce un po' meno rapidamente, appunto perchè non bevendo non si accresce il rigurgito nella venaporta. — Anche la sete e la fame eccessiva del *diabete* potrebbero trovare nella cocaina un buon rimedio palliativo, preferibile all'oppio per la ragione che la coca sembra agire meno ostilmente sul ricambio materiale: anche qui non si diminuirà la densità del sangue, nè scemerà il zucchero, ma diminuirà la poliuria, perchè sarà diminuita la polidipsia. Clemens difatti usando le foglie di coca ne ha ottenuto buoni effetti nel *diabete* mellito, nel quale però l'esclusione dei zuccherini e saccarifici toglie subito anche la sete, fino a quanto la poliuria dipende dalla melituria. Più utile perciò è la cocaina nel così detto *diabete insipido*, ma solo in quei casi, in cui la poliuria è una semplice conseguenza della polidipsia, dipendente da una neurosi del vago; in questi casi, forse, si potrebbe ottenere colla coca anche la completa guarigione. Ho usato nella mia clinica molte volte la coca masticata nella poliuria semplice del diabete insipido, e ne ebbi in più casi una diminuzione della quantità delle orine quotidiane. — Così fu pure trovata utile la coca contro la fame canina nelle *alienazioni mentali*, ed in altre *neuropatie* (Clemens), e sarebbe indicata specialmente la cocaina in quelle *operazioni chirurgiche* che facendosi nella bocca o nel decorso del tratto digerente rendono impossibile per molto tempo l'ingestione di alimenti. Ugualmente e più giova contro la *sete dei dipsomaniaci*, ne' quali attutisce la sensibilità della mucosa faringea (Freund). — Contro la sete del *cholera* la coca gioverà meno, perchè non verrà nemmeno assorbita e quindi non potrà togliere la generale sensazione del prosciugamento che traduciamo nella sensazione della sete; *forse* potrebbe la cocaina mitigare il vomito, paralizzando lo stomaco, ciò che però non sarebbe molto utile.

5.° Nelle *psicopatie*, nelle quali Morselli e Buccola fecero studii importanti sulla utilità della cocaina, nella *melanconia semplice* ed in quella *stupida*, e dove la cocaina per injezioni ipodermiche giovò riguardo all'*insonnio*, all'*apatia*, all'*inerzia*, all'*inappetenza*, alla *tristezza*; in questi casi anche Brower, Muller e Bauduy ne ebbero gli stessi

vantaggi, ed OBERSTEINER assicura, perfino, che la cocaina, eccitando le facoltà mentali, costituisce spesso il primo passo alla guarigione.

6.° Nella *neurastenia*, nella quale OBERSTEINER e ROSENTHAL ne ebbero grandi vantaggi, vedendo eccitarsi e rinvigorirsi gli infermi da riguadagnare la fiducia in loro stessi. Io pure ne ebbi ugualmente vantaggio in parecchi casi di *eretismo nervoso* (iperestesia generale) e di *ipocondriasi,* dove la coca riuscì utile come mezzo sopente la sensibilità generale esagerata del sistema nervoso, facendo dimenticare all'infermo gli incomodi che tanto lo preoccupavano.

7.° Nell' *isterismo*, contro cui la coca può essere utile pure come mezzo assopente la sensibilità generale esagerata del sistema nervoso. In proposito la coca fu trovata utile da JULIAN, MARTIUS e MANTEGAZZA, non che da *me stesso* in alcuni casi di isterismo con iperestesia generale.

8.° Nel *morfinismo*, contro cui la cocaina è raccomandata da OBERSTEINER, RANK, SCHMIDT, DUJARDIN-BEAUMETZ, se non come diretto antidoto, almeno come mezzo di sollievo: però ERLENMEYER, BAUDUY ed altri sono contrarii a questa raccomandazione, perchè di solito la morfinomania viene rimpiazzata da una *cocainomania* ossia *cocainismo*, che è anche peggiore del morfinismo.

9.° Come *eccitante*, e quindi per un'indicazione completamente opposta a quelle precedenti, *ne' casi di collasso*, con abbassamento della temperatura, diminuzione della sensibilità, grave prostrazione delle forze, minaccia di paralisi della circolazione e della respirazione. In questi casi già COSTA trovò utile la cocaina, quando vi ha fiacchezza del cuore con idropisia, ed U. Mosso ritiene la cocaina *per il migliore degli eccitanti.* POTT ne avrebbe avuto grande vantaggio nel *cholera nostras* ed in quello dei *bambini.*

10.° Come *antidoto* di molti *narcotici* e *deprimenti in generale*, nei quali la cocaina gioverebbe come eccitante i centri psichici e motorii, il cuore e la respirazione ed il ricambio materiale: certamente la cocaina in piccola dose terapeutica è in completo antagonismo col *cloralio*, ed U. Mosso vide animali minacciati di morte per dosi letali di cloralio rimettersi sotto l'uso della cocaina: mentre il cloralio può servire ad impedire l'aumento termico e ad eliminare le convulsioni tetaniche dalla cocaina prodotte, senza però influire sui centri respiratorii, la cocaina produce il risveglio dal sonno cloralico, attivando la respirazione e dilatando e rendendo sensibile la pupilla, senza che si sospenda la diminuzione della temperatura prodotta dal cloralio. Anche col *cloroformio* e coll'*etere* la cocaina si trova in antagonismo, benchè alquanto meno spiccante.

Saranno poi preferibili alla cocaina le *foglie di coca*, e specialmente di coca *fresca*:

11.° Per *eccitare la digestione* nelle varie *dispepsie*, al quale scopo la coca *fresca* contenente il principio volatile potrà essere utile nei *catarri gastro-enterici*, specialmente in quelli *cronici*, con dispepsia, lenta digestione, meteorismo, flatulenza, e perfino diarrea fermentativa, dove MOUSSY, MARTIUS, BOLOGNESI e MANTEGAZZA ne videro buoni effetti in America.

In questi casi il principio eccitante e l'acido tannico gioverebbero come tonici della mucosa digerente e come antifermentativi, mentre la cocaina combatterebbe le moleste sensazioni della mucosa gastro-enterica. — DEMARLE e GAZEAU raccomandarono la coca secca specialmente anche nella *dispepsia dei tisici*. — CLARUS e FRONMÜLLER, che al pari di *me* sperimentarono solo con coca secca, credono che in Europa la coca non possa riuscire utile come mezzo digestivo, appunto per la mancanza in essa dell'olio etereo. Io ottenni solo due volte un buon risultato dall'infusione calda, ma forse era l'acqua calda che in questi casi giovò.

12.° Nella *stomatite mercuriale*, dove la coca serve come mezzo masticatorio.

13.° Nella *gengivite* con formazione di *ulceri* (DEMARLE, GAZEAU), dove pure la coca serve masticata.

Inoltre la coca e la cocaina si sono usate, ma con utilità piuttosto dubbia:

14.° Come *profilattiche* di quelle *neuralgie reumatiche* che si contraggono, quando uno si espone al freddo umido, ai colpi d'aria, ecc.; non è verossimile che la coca diminuendo la sensibilità e quindi la eccitabilità de' nervi, diminuisca anche la loro disposizione ad ammalare, come opinano NOLASCO, CRESPO, MANTEGAZZA, ed altri.

15.° Nelle *neurosi di motilità*, specialmente nelle *convulsioni* spettanti all'*isterismo*, alla *corea*, al *tetano*, all'*epilessia*, dove MANTEGAZZA, VINAIT e POT ne sperano giovamento, e nelle *paralisi* con atonia muscolare o nervea; VERARDINI vuole aver trovato utili le foglie di coca assieme ad ergotina contro la *paraplegia* (!?).

16.° Nelle *neuralgie*, in generale, contro le quali la sua azione narcotizzante è troppo debole, benchè MURRELL e LIVIERATO vi avessero avuto più volte vantaggio dalle injezioni ipodermiche, e CONIRCK nelle neuralgie del trigemino dall'instillazione nell'orecchio: notisi, però, che l'introdusse nell'orecchio assieme a cloroformio, che può bastare da solo all'effetto. CLARUS la sperimentò contro la *emicrania* senza alcun vantaggio.

17.° Nelle *ulceri gastriche*, in ispecie nell'*ulcera perforante*, nella *gastrite acuta* e nel *carcinoma dello stomaco*, ne' quali casi WOLTERING trovò utile in ispecie le injezioni ipodermiche di cocaina, mentre RUSCONI vi trovò inefficace questo rimedio dato per bocca: ed è naturale, giacchè la cocaina, benchè possa per un momento far cessare la gastralgia ed il vomito riflesso, non potrà, per la brevità della sua azione locale anestetizzante sullo stomaco, recare un sollievo durevole in una malattia così cronica. È ragionevole supporre piuttosto, che ne' casi in cui si afferma che abbia durevolmente giovato, sia stata sbagliata la diagnosi, e chiunque sappia, quanto facilmente e quanto spesso, come i primi diagnosticatori del mondo riconoscono, si possa sbagliare la diagnosi, per es. di un'ulcera perforante dello stomaco, non farà in proposito ai colleghi un rimprovero per la diagnosi sbagliata, ma piuttosto per la eccessiva fiducia terapeutica.

18.° Nella *pertosse*, dove dall'uso interno della cocaina ebbe van-

taggio AURELIO BIANCHI, non che nell'*asma bronchiale,* nella *dispnea da catarro diffuso dei bronchi* e nella *pneumonite,* dove CLARUS e FRONMÜLLER non ottennero però alcun vantaggio dalle foglie di coca, benchè qui l'influenza calmante sulla dispnea e sulla tosse si sarebbe potuta aspettare dalla cocaina che non manca nella foglia secca. La cocaina stessa intanto è stata trovata utile in ispecie nell'*asma bronchiale* (da broncostenosi catarrale) da MOSLER, BESCHORNER, WOLTERING, RUSCONI ed altri, se usata per injezioni ipodermiche.

19.° Come *profilattico dell'infezione palustre*, riguardo alla quale virtù l'esempio di un caso favorevole, citato da MANTEGAZZA, non basta a farci ritenere la coca per efficace, tanto più che in quel caso si usò la coca con acquavite; io voglio concedere che lo scoppio dei parossismi febbrili possa venir ritardato od impedito per la influenza calmante della coca sul sistema nervoso, come ciò si osserva anche dopo l'uso dell'alcool solo, non che dopo quello dell'oppio; ma la infezione cronica da malaria non ne verrà certamente impedita.

20.° Nel *reumatismo acuto* delle giunture, dove FRONMÜLLER la sperimentò inefficace.

21.° Nel *morbo di Bright* e nell'*uremia,* dove COSTA e PENROSE ebbero vantaggio dalle injezioni ipodermiche di cocaina, ottenendo un aumento della diuresi ed una diminuzione dell'albumina.

22.° Nel *tetano* con *trismo,* nel quale (secondo l'esperienza di VILLA sugli animali) gioverebbe la injezione di cocaina nei masseteri.

23.° Nella *convalescenza da gravi malattie* con notevole esaurimento dell'organismo, dove si sperò nella virtù tonica della coca (MANTEGAZZA); anche CLEMENS la vantò, ma a torto, dopo le suppurazioni prolungate, la piemia, il tifo, la scarlattina, specialmente se vi era fame insaziabile e non si potè ancora concedere alimento sufficiente.

24.° Nella *scrofolosi,* e specialmente nelle *dermopatie* degli scrofolosi, non che nella *tubercolosi,* dove FRONMÜLLER si prese la pena di dimostrare la inutilità della coca.

25.° Contro l'*impotenza virile.*

26.° Nello *scorbuto.*

27.° È senza dubbio un'esagerazione, se si sostiene, che la cocaina possa *surrogare gli alimenti* e *conservare le forze* dell'organismo, non ostante le fatiche che sciupano i tessuti ed accrescono il ricambio materiale. È possibile, come già dicemmo, che la diminuzione della percezione di sè medesimo permetta transitoriamente di sostenere fatiche, che colla sensibilità intatta, colla eccitabilità integra del sistema nervoso non sarebbero tollerate; è ancora possibile che la coca fresca rallenti il ricambio materiale, ma in ogni caso quell'effetto potrebbe essere soltanto passeggero, perchè giammai una sostanza qualsiasi surrogherà la necessaria albumina, e giammai impedirà il finale esaurimento nervoso, prodotto dalle fatiche, senza adeguato compenso in alimenti, e specialmente non potrebbe avere tale effetto nemmeno transitoriamente la coca *secca* priva del principio volatile. — Molti credono, del resto, che il segreto dei celebri digiunatori per 30-40 giorni consista appunto nell'uso della cocaina, ed

è probabile che così sia: ma certamente, anche se così è, il dimagramento e la perdita di peso di questi digiunatori dimostra, che la coca *non surroga* gli alimenti, *non conserva* le forze dell'organismo, *non arresta* il ricambio, *non ferma* il consumo nei tessuti animali.

Nei casi di *avvelenamento da cocaina* può giovare il cloralio, il cloroformio e l'etere contro le convulsioni tetaniche.

Localmente la *coca fresca* riesce utile:

1.° Nel *male dei denti*, dove gioverebbe per la cocaina come anodino locale, e fors' anche per la sostanza volatile eccitante (BLAS VALERA, MANTEGAZZA). Sarebbe preferibile in proposito la *cocaina* pura. Che però la coca sia pure utile contro la *carie dei denti*, come asseriscono UNANUÉ, DE LA PENNA, MONTENEGRO, ciò fu già da altri contradetto.

2.° Nelle *mialgie* ed *artralgie* da eccessive fatiche muscolari (BOLOGNESI), nel quale caso si applicherebbe la coca precedentemente masticata sulle località dolenti.

3.° Nelle *ferite* e *piaghe atoniche*, nelle *contusioni*, *fratture delle ossa* ecc., dove la si userebbe in forma di polvere, e dove agirebbe come mezzo tonico ed eccitante (BLAS VALERA).

Particolarmente esteso è da alcuni anni l'*uso esterno della cocaina*, per pennellazioni, getti di soluzione concentrate, nebulizzate con idroconii, ed anzitutto injezioni ipodermiche:

1.° Per *favorire il cateterismo* ne' casi di spasmo dell'uretra o di iperestesia eccessiva della medesima (BONO).

2.° Per produrre l' *anestesia locale* per le *piccole operazioni chirurgiche*.

3.° Per favorire l'*applicazione della sonda esofagea* (LAFOSSE, DUJARDIN, AUR. BIANCHI), al quale scopo si pennellano di cocaina le fauci.

4.° Per favorire la *deglutizione* nelle diverse *angine*, nella *tubercolosi laringea* (nella quale KRAUSS prima, poi DUMAS, ROUQUETTE, FRIGNANI, ed altri trovano utilissime le pennellazioni delle fauci), e nell'*idrofobia* (dove le stesse pennellazioni delle fauci coadjuvate anche da injezioni sottocutanee resero possibile ne' casi di FEDER e di KENEGAN la deglutizione, senza però ritardare la morte).

5.° Nella *pertosse*, dove PRIOR, BARBILLON, CADET DE GASSINCOURT, LABRIC e MONCORVO elogiano le pennellazioni delle fauci colla cocaina, e dove maggiore vantaggio si ebbe da GRAEFFER dalle inalazioni di soluzioni nebulizzate.

6.° Nella *corriza* degli adulti non solo, ma specialmente in quella dei *neonati*, che dopo l'instillazione di alcune gocce di soluzione di cocaina nel naso, prendono di nuovo la poppa che prima non potevano afferrare.

7.° Nell' *uretrite acuta blennorragica* ed in quella *volgente allo stato cronico*, contro lo stimolo continuo ad urinare, contro il dolore del mitto, per rendere non dolorose le cauterizzazioni che si vogliono eseguire nell'uretra (RASORI, CAMPANA, ANDRONICO, ANREP).

8.° Nelle *ulceri veneree* e *sifilitiche*, nelle *balaniti*, nelle *proctiti*, nelle *adeniti ulceranti*, ecc., ne' quali casi la cocaina toglie il dolore spontaneo e rende possibili le cauterizzazioni senza dolore (ARCARI, TURATI).

9.° Nelle *dermopatie dolorose*, come nella *zona*, contro la neuralgia causa della *trofoneurosi della pelle* (CERASI), nell'*eczema pruriginoso* (HERZOG) ed in quello *umido dello scroto* (ANREP), nel *prurito dell'ano* (CERASI), nell'*orticaria* (HERZOG), nel *lupus* (RASORI, CAMPANA) ecc.

10.° Nella *stomatite mercuriale* contro il dolore da essa prodotto (BOCKHART), dove la cocaina s'impiega per pennellazione della mucosa buccale.

11.° Nella *gengivite scorbutica* ed in quella della *purpura emorragica*, contro il dolore e contro il flusso sanguigno delle gengive e delle labbra (WANGH).

12.° Negli *ascessi piccoli della pelle assottigliata*, per togliere il dolore dell'incisione (HERZOG) o quello della cauterizzazione (RANDOLPH).

13.° *In ostetricia, durante il parto*, impiegando una soluzione di cloridrato di cocaina al 4 % per pennellazione del collo dell'utero, quando questo è dilatato a 3 centim., e della vagina e della vulva nell'ultimo periodo del parto (DOLERIS, DUBOIS); si otterrebbe la soppressione od almeno diminuzione del dolore del parto, senza che ne venga menomamente pregiudicata la energia delle contrazioni dell'utero. JEANNEL confermò queste osservazioni, rilevando che se il dolore delle dilatazioni delle parti molli, della distensione de' nervi, ecc. viene localmente abolito, non viene però influenzato il dolore dovuto alle contrazioni stesse dell'utero: col che accrebbe importanza all'uso della cocaina durante il parto.

14°. Nelle *ragadi de' capezzuli* delle mammelle, durante l'allattamento contro cui il cloridrato di cocaina per pennellazione (con consecutiva lozione con acqua zuccherata, per non far sentire al poppante l'amaro sapore della cocaina), è stato trovato utile da UNNA, WEISSENBURG, HERGOTT ed altri.

15.° Nell'*iperestesia della vagina* che può rendere impossibile l'esplorazione della medesima col dito e collo speculo, e specialmente nel vero *vaginismo* (DUJARDIN-BEAUMETZ, CAZIN, BATAUD, THOMAS, FRÄNKEL, SCHWANK, HOFFMANN, WILLMOLT, DROJAHL, BORGIOTTI), contro i crampi dolorosi dello sfintere vaginale, riflessi dall' iperestesia della vagina: la cocaina qui permette nel momento l'introduzione del pene, dello speculo, del dito, ma di solito non riesce a guarire la iperestesia vaginale, e sovente non arriva nemmeno a permettere il coito, benchè conceda l'introduzione del dito e dello speculo.

16.° Nelle *operazioni brevi*, *della vagina* e del *collo dell'utero* (dilatazione forzata rapida del canale cervicale, scarificazione o resezione del collo uterino, ignipuntura, galvano-caustica, estirpazione di fibromi, ecc.), dove può sostituire la cloroformizzazione e l'eterizzazione, ciò che può specialmente essere necessario in donne ammalate di cuore (JOHNSTON). Ne' casi in cui i tessuti sono troppo spessi, JOHNSTON raccomanda di far precedere la doccia vaginale calda.

17.° Nella *colpite acuta* e specialmente in quella *gonorroica*, non

che nel *cancro del collo dell'utero,* (dove Rusconi si avvantaggiò delle injezioni sottomucose di 1-3 centig. di cloridrato di cocaina), nel *prurito della vulva,* nelle *piccole vegetazioni superficiali* (Fränkel), nell'*atresia del canale cervicale,* nelle *lacerazioni del perineo* e della *vulva,* non che nel prolasso della vagina ecc., per diminuire il dolore e rendere possibile senza dolore le cauterizzazioni di nitrato d'argento o di sublimato.

18.° Nelle *malattie dolorose della laringe* (tubercolosi e carcinoma della laringe) e nelle *operazioni laringoiatriche* (Fauvel, De Cazal, Schrötter, Knaggs, Gouguenheim, Massei, Masini, Labus), ed anche per favorire l'esplorazione della laringe col *laringoscopio* (Labus. Altri, però, non ebbero in queste condizioni tanto vantaggio dalla cocaina; Massei specialmente non ne ottenne la completa anestesia dell'ugola, della faringe, della laringe.

19.° Nella così detta *corea della laringe* (Massei, Garel).

20.° Nelle *malattie dolorose del naso* (Bosworth, Creswell-Baber, Paget, Heymann, Da Costa), come pure nelle *operazioni riflettenti il naso,* specialmente nello strappamento dei polipi nasali (Morell Mackenzie) e nell'ablazione dei tessuti anormali anche profondi, per diminuire la secrezione, lo sternuto e la sensibilità verso l'introduzione degli strumenti (Chapman Jarvis). D'altro canto, Massucci non ne ebbe che vantaggi molto mediocri nelle rinopatie.

21.° Nell'*asma da fieno* (Watson, da Costa), dove la cocaina giova introdotta mediante tavolette nel naso, o per injezioni.

22.° Nelle *malattie degli orecchi,* dove si attribuisce alla cocaina la virtù di calmare il dolore, come nell'otite acuta e ne' furuncoli dell'orecchio esterno (Campardon), di diminuire i rumori nella otite media cronica (Sherman) e di scemare la secrezione nell'otite media purulenta. Invece Burnett non ne ebbe grandi vantaggi in questi casi.

23.° Nelle *operazioni nel condotto uditivo esterno,* dove Longhi ne ritrasse grande utile.

24.° Nelle *malattie dolorose degli occhi,* in ispecie nel *herpes palpebrale,* nel *blefarospasmo,* nell'*entropion con trichiasi* (Bono), nella *congiuntivite pustolosa,* in quella da *jequirity* con gravi dolori periorbitali (Bono), nelle *cheratiti* ed ulceri dolorose della cornea, nella *fotofobia* da malattie oculari, ecc. Si diceva che colla cocaina si poteva ottenere anche l'*anestesia dell'iride:* ma ciò è contradetto da Hirschberg di Berlino e da Howe.

25.° Nelle *operazioni* e *cauterizzazioni dell'occhio* (Köller, Königstein, Shell, Benson, Bobone, Dor perfino nell'enucleazione dell'occhio, Magri e Denti). — Vi sono, del resto, gli avvertimenti di Wurdinger, che la cocaina, prosciugando troppo la cornea, possa produrre delle abrasioni per la diminuzione d'irrigazione nutriente dell'epitelio e del parenchima della cornea, fino a costituire una xerosi corneale. Altri ricordano che la diminuzione della tensione endoculare per la cocaina è dannosa in certi casi di glaucoma, e che le operazioni di cateratta fatta sotto l'auspicio della cocaina sono spesso seguite da ulcerazioni della cornea. Ma se nel glaucoma s'istilla la cocaina per favorire la sclerotomia

e l'iridectomia, si può subito dopo istillare la eserina, e con ciò togliere l'inconveniente prodotto dalla cocaina.

26.° Nelle *piccole e superficiali operazioni chirurgiche*, per eseguire le quali, rendendo la pelle o la mucosa insensibile ai tagli, servono bene le injezioni sottocutanee di cloridrato di cocaina, eseguite attorno la regione dell'operazione ed anche nel centro della medesima, e coadjuvate nella loro efficacia dall'arresto transitorio della circolazione (arresto che si pratica prima o dopo le injezioni, e che ha il doppio scopo di permettere l'injezione di dosi piuttosto grandi di cocaina senza produrre un avvelenamento generale, e di rendere più notevole e più durevole l'anestesia), e dalla pennellazione delle parti tagliate o dal getto su esse diretto di una soluzione concentrata di cocaina, nebulizzata mediante l'idroconio di DUNN PERCY.

Alcuni preferiscono la cocaina al cloroformio ed all'etere, quando si tratta di operare sopra mucose (CANDEL), perchè evita i moti riflessi, agisce come emostatica e non dà albuminuria.

Per citare solo alcune applicazioni, che assicurano la riputazione della cocaina nella pratica chirurgica, basta ricordare le *operazioni* (allacciatura od estirpazione) *delle emorroidi* (PRITCHARD, EDWARDS, RAKE), la *dilatazione forzata dell'ano* ne' casi di ragadi (OBISSIER per injezioni, mente FERREIRA non ha ottenuto dalle pennellazioni di cocaina il desiderato effetto in queste contingenze), nelle *injezioni ipodermiche*, aggiungendo al rimedio principale la cocaina per non far sentire dolore appresso (in ispecie, secondo MANDELBAUM, nella cura della sifilide, injettando con 1 grm. di acqua distillata 1 centig. di bicianuro di mercurio e 5 centig. di idroclorato di cocaina), nelle *incisioni di ascessi e nelle suture della pelle* (CECI e CASELLI), come pure nelle operazioni di *fistole vaginali* o *rettali*, nel *taglio del frenulo linguale*, nell'estirpazione di *cisti sebacee* o di *epiteliomi* (CECI e CASELLI, TILLAUX), nella tenotomia per *piede valgo* (BRADFORD), nella *pleurotomia* (DUJARDIN-BEAUMETZ), nella *circoncisione* (GIPPS, ATKINSON), nella *reposizione delle fratture* e *lussazioni* (CONWAY), nell'*estrazione di projettili* (DAWIES), nella dolorosa *sondazione dell'uretra* (GRÜNFELDT, BLUMENFELDT, ROSENBERG, OTIS anche ungendo soltanto la siringa, BORGIOTTI, ZENVICK), nel *cateterismo con iscuria* (BORGIOTTI), nelle cauterizzazioni arsenicali di epitelioma (SINCLAIR, HOLDEN), nell'*elettrizzazione della vescica* con l'elettrode uretrale (BARTLETT), e così via.

27.° Anche in alcune *operazioni maggiori* la cocaina ha servito bene come anestetico locale: così nelle *amputazioni di dito* (THOMPSON ATHERDEN), di cosce (SVITTUNEFF-SVISLÒSKI, WARICK), in una *osteotomia femorale sopracondiloidea* (ROBERTS), nei *tagli dell'uretra* (HERSCHELL), nella *litotomia* (RENTON) e nella *litotrizia* (BRUNS, GOULEY).

28.° In alcune *malattie chirurgiche dolorose*, come nell'*iscuria* (BORGIOTTI), contro il *dolore delle piaghette di vescicanti* (BERT) e contro quello delle *ustioni* (WEISS, DE L'ISLE), nelle *ragadi anali* o *faringee* (OBISSIER), nel *tenesmo del retto*, nelle *neuralgie del ghiande* e nelle *urocistalgie* (PICARD), nella *stomatite mercuriale* (BOCKART) e così via.

Dose ed Amministrazione. — Il miglior modo di usare la coca, è quello di masticarla, nella dose di 5-10 grm. al giorno, deglutendone il succo. Io ne prescriveva di solito 10 grm., divisi in cinque cartine, da consumarsi durante la giornata. Nelle malattie dello stomaco Mantegazza preferisce l'infusione calda di 1-2 gram. per una tazza di acqua, da prendersi dopo il pasto. Si vantano anche la polvere delle foglie a 10-15 grm. al giorno, l'estratto idro-alcoolico, che si prescrive nella dose di 25-50 centigram. al giorno, aumentando la dose fino a 2 grm. al dì, e finalmente la tintura alcoolica a 10 gocce per volta e ad 1-2 grm. al giorno. Sarà sempre necessario somministrare la coca piuttosto per molto tempo. — Quanto alla *cocaina*, la dose piccola della medesima è, secondo Schroff, di 5 milligrm., la media di 1 centigrm., e la grande di 5 centigrm., e la si può dare in polvere, oppure in forma di acetato o cloridrato di cocaina in soluzione.

§ 602. — Parte farmaceutica.

Le foglie di coca provengono dall'*Erythroxylon Coca Lam.* (*Erythroxyleæ* Kunt.), un arbusto alto poco più d' un metro, che cresce selvatico e coltivato nell'America meridionale, specialmente nel Perù e nella Bolivia. Le foglie sono lunghe 3-8 centim., larghe 1-3 centim., ovate od ovato-oblunghe, alquanto ottuse, ed hanno il nervo mediano sporgente da ambe le facce e racchiuso da due linee un po' arcuate; le foglie secche del commercio, hanno un colore verde-grigiognolo-chiaro, specialmente sulla faccia inferiore, più oscuro, più verde-carico su quella superiore. — I fiori sono ascellari, piccoli, bianchi, uniti a due-tre, con un piccolo picciuolo. Il calice dei fiori è quinquepartito, i petali sono cinque, forniti alla base interna, come in tutte le *Erythroxyleæ*, di una squametta formata da pieghe, gli stami sono dieci, monadelfici alla base; l'ovario è formato da tre carpelli concresciuti, dei quali uno solo suole svilupparsi e portare un ovulo; i pistilli sono tre, liberi dalla base; il frutto è drupiforme, ovato, rosso e contiene un seme solo fornito di tre distinti spigoli.

L'analisi delle foglie di coca fatta da Johnston vi scoperse: 1.° una *resina odorosa* che ricopre le foglie e si lascia estrarre coll'etere; l'estratto è verdognolo, ed evaporato lascia un residuo resinoso verde, fragrante; 2.° un *principio amaro* che si può estrarre coll'alcool, e 3.° un po' di *acido tannico* che tinge in nero i sali di ossido di ferro. Gosse crede anche alla presenza di un *acido volatile*, contenuto nella resina di coca (un acido resinoso). Niemann, sotto la guida di Wöhler, nel 1859 vi scoperse (1) un alcaloide, la *cocaina* (*Cocainum*), e finalmente Lossen vi trovò una seconda base, la *igrina* (*Hygrinum*), che è liquida, e sulla quale finora non si fecero che pochi studii. Certo è che alcune gocce

(1) Diciamo che Niemann vi *scoperse* la cocaina, giacchè l'alcaloide che *Pizzi* di La Paz credette d'avervi scoperto nel 1857, fu sui campioni, dallo stesso *Pizzi* mandati, riconosciuto non essere altro che gesso!

della igrina non producono fenomeni di avvelenamento nei conigli, ma ciò non esclude, che injettata sotto la cute, l'igrina non possa essere velenosa anch'essa.

La *cocaina* (che è probabilmente il principio amaro di *Johnston*) si ottiene digerendo le foglie tagliate in alcool acidulato con acido solforico, aggiungendo al liquido bruno-verde-oscuro idrato di calce, levandone il precipitato nascente (clorofillo e cera) per mezzo della filtrazione, neutralizzando il filtrato con acido solforico, e condensandolo coll'evaporazione. Levandone poi la massa semi-liquida contenente ancora del clorofillo, precipitando con carbonato di soda la soluzione bruno-gialla (contenente il solfato di cocaina), estraendo il precipitato bruno con etere e trattandolo ripetutamente con alcool, si ottiene la cocaina pura, incolora (Niemann). — La cocaina cristallizza in piccoli prismi inodori ed incolori, poco solubili in acqua, più nell'alcool, e facilmente nell'etere, di reazione alcalina distinta e di sapore amaro. La cocaina dà sali che difficilmente cristallizzano; l'idroclorato soltanto cristallizza più agevolmente. — *Riscaldata con acido cloridrico*, la cocaina si decompone dando *acido benzoico, alcool metilico* ed *ecgonina,* una nuova base che meriterebbe essere sperimentata, e lo stesso effetto si ottiene colla *barite* scaldando fino a 120° C. — Con una *soluzione alcoolica di soda o di potassa caustica* si trasforma in *etere benzoico*, lasciando solo poche tracce di sè, e lo stesso effetto si ha coll'*ammoniaca* e colla *calce caustica*, ma meno prontamente. — Con una soluzione di jodo nel joduro potassico la cocaina dà un precipitato rosso fino alla proporzione di 1:7,500 di acqua, ed una nubecola gialla fino a quella di 1:200,000. — Secondo Giessei, 1 centig. di cocaina sciolto in 2 gocce d'acqua coll'aggiunta di una soluzione di permanganato di potassa alla proporzione di 1:330, dà un precipitato violetto di aghi microscopici, di un vero sale, che non dà alcun altro alcaloide. Impura la cocaina si colora, sotto l'azione degli acidi, in verde.

Il sale più importante e più usato in medicina e chirurgia si è il *cloridrato di cocaina* (*Cocainum hydrochloricum s. muriaticum*), che non è igroscopico, ma solubilissimo in acqua; solo è da raccomandarsi di preparare la soluzione ogni volta che occorre, perchè conservata, facilmente si altera per muffe che vi si sviluppano. Per mantenere le soluzioni della cocaina sterili per sei mesi, si raccomanda da Squill di unirvi acido borico all'1 % ed altri propone una miscela di 2-5 p. di cloridrato di cocaina, 20 p. di glicerina e 30 p. di acqua distillata. Per assicurarsi della purezza del cloridrato di cocaina, si raccomanda di sciogliere 0,10 del medesimo in 5,00 di acqua distillata, di aggiungere alla soluzione limpida 3 gocce di acido solforico pure diluito e poi ancora una goccia d'una soluzione di permanganato potassico all'1 %; il liquido assume allora un colore violetto, che si conserva inalterato per una mezz'ora, se si tiene il tubo d'assaggio coperto per impedire l'entrata di sostanze estranee colla polvere: i sali impuri di cocaina scolorano presto una ed anche più gocce della soluzione di permanganato potassico. — Un altro mezzo per accertarsi della purezza del cloridrato di cocaina, è la prova di

Mc. LAGAN, consistente nello sciogliere 0,10 del medesimo in 100,00 di acqua e nell'aggiungervi 5 gocce d'ammoniaca caustica officinale: la soluzione deve restare perfettamente trasparente.

La *farmacia* possiede: 1.° l'*estratto di coca* (*Extractum Coca*), che è asciutto e di cui si ottengono 8,80 p. da ogni 29 p. di foglie di coca; il medesimo ha l'odore del the, un sapore acre-acidulo e poi amaro, ed è molto igroscopico; — 2.° la *tintura di coca* (*Tinctura Coca*) preparata con alcool; — 3.° lo *sciroppo* od *elixir mite di coca* (*Syrupus s. Elixir mite Coca*), che si ottiene estraendo nell'apparecchio di spostamento 19 p. di foglie di coca con 40 p. di alcool, e facendole poi bollire con 30 p. di acqua; dai due estratti si prepara poi per mezzo di zucchero uno sciroppo che in 10 grm. contiene i principii efficaci di 1 grm. di foglie di coca, che sarebbe utile come eccitante del sistema nervoso, specialmente (!) nel *cholera* (REIS); — 4.° l'*elixir forte di coca* (*Elixir Coca fortius*), che si compone di 10 p. di elixir di coca mite, 30 p. d'alcool, 30 p. di acqua e 30 p. di zucchero (REIS), di cui ogni grammo conterebbe 1 centigrm., di estratto di coca.

§ 603. — **Altri narcotici inebbrianti.**

Altri narcotici inebbrianti sono i seguenti:

7.° *Cata, Cat* o *Foglie di Cat* (*Catha s. Folia Cathæ*). L'azione della cata si avvicina a quella della coca, ed è dunque leggermente narcotica, con qualche apparente fenomeno di eccitamento. Secondo JOHNSTON, la cata masticata combatte in un modo eminente la sonnolenza e rende possibile di fare la sentinella per una notte intiera senza il menomo incomodo (?); così pure combatterebbe la stanchezza e farebbe sopportare agevolmente fatiche muscolari prolungate (?). FRONMÜLLER crede che per l'Europa sarebbe più facile l' introduzione della cata che quella della coca: noi crediamo che per l' uso dietetico non se ne ricaverebbe meno svantaggio che da quello della coca, perchè se siamo nemici di tutti gli eccitanti innaturali, lo siamo molto di più ancora di tutti i narcotici, che sono assolutamente ostili all' organismo e nel migliore dei casi potranno essere tollerati, ma giammai potranno far bene. La cata si usa anch'essa masticata ed in infusione.

La cata, ossia il cat, proviene dalla *Catha edulis* e *Catha spinosa Forsk* (*Celastrinæ*), arbusto indigeno nell'Abissinia e trapiantato nell'Arabia, dove le sue foglie si masticano o si consumano, similmente al the, in forma d'infusione (BIBRA, FERRET, GALINIER, RITTER, COTTA).

8.° *Corteccia di radice di Piscidia* (*Cortex radicis Piscidiæ*). Masticata ha un sapore acre disaggradevole. Agisce, secondo HAMILTON, come un forte narcotico sui pesci (onde il suo nome), per cui gl'indigeni di Giamaica se ne servono per la pesca. HAMILTON trovò la tintura di

piscidia molto utile: 1.° come *anodino*, specialmente nel *male dei denti*, e l'usò portando nel dente cariato della bambagia tuffata nella tintura; 2.° come *ipnotico*, nel quale senso produrrebbe un sonno profondo e lungo senza cefalea od altri incomodi allo svegliarsi, per cui sarebbe preferibile all'oppio (?). — Si usa finora la sola *tintura*, di cui si possono dare 2-3 grammi internamente.

La corteccia di radice di piscidia proviene dalla *Piscidia erythrina L.* (*Papilonaceæ Hedysareæ*), albero dell'America centrale, si deve raccogliere nell'aprile, allorquando l'albero fiorisce, e si conosce anche sotto il nome di *Jamaica Dogwood*. — I principii attivi se ne possono estrarre mercè l'alcool, non mercè l'acqua, e Hamilton preparò una *tintura di piscidia* (*Tinctura Piscidiæ*), macerando per 24 ore 1 p. della corteccia di radice di piscidia in 4 p. di alcool rettificato. Ora si trova nel commercio anche un « *estratto liquido di piscidia* » (*Extractum Piscidiæ liquidum*), che porta sovente sonno alla dose di 1 grm. preso la sera a letto.

9.° *Radice di Cinoglosso* (*Radix Cynoglossi*). Secondo Diedülin, agisce in modo simile al curare, ma ne differisce per gli organi che paralizza: mentre il curare paralizza le ultime terminazioni periferiche dei nervi motorii, il cinoglosso invece paralizza i *centri nervosi* (Marmé e Creite). — Nei tempi antichi fu considerato come rimedio *profilattico dell'idrofobia*, per la forma della foglia somigliante a *lingua di cane* (onde anche il nome greco di *Kynoglosson*), ed in diversi paesi ha conservato presso il volgo, e specialmente presso i pastori questa sua riputazione, come rimedio popolare. Fu sperimentato pure (all'ospedale degli Incurabili di Napoli) contro l'idrofobia sviluppata, ma, come s' intende, senza alcun vantaggio reale.

Proviene dal *Cynoglossum officinale L.* (*Boragineæ*), pianta selvatica in tutta l'Italia.

10.° *Fiori di Murucuja* (*Flores Murucujæ*). Si vantano come un surrogato dell'oppio e si adoprano in questo senso nella Giamaica.

Provengono dalla *Murucuja ocellata* e *M. orbiculata* (*Passifloreæ*) e se ne prepara un estratto, una tintura ed uno sciroppo.

11.° *Stimmi di Mais* (*Stigmata Maidis*). Si vanta l'estratto degli stimmi di mais nella *cistite cronica*, nella *litonosi renale*, e perfino nella spiegata *colica nefritica*, tanto per calmare i dolori quanto per favorire l'espulsione de' calcoletti, e si stima perfino superiore per queste indicazioni alle stesse injezioni ipodermiche di morfina (Ducasse); nella *cistite acuta*, invece, non giova contro il dolore. — Oltreciò, l'estratto degli stimmi di mais spiegherebbe una decisa *azione diuretica*, pronta e considerevolissima dopo amministrato per 3-4 giorni, tanto nelle malattie renali, quanto in quelle cardiache, con diminuzione della frequenza di

polsi, aumento della pressione arteriosa e diminuzione della pressione venosa (DUCASSE). — L'estratto in parola non agirebbe punto nè sul sistema nervoso nè sulle vie digerenti, e sarebbe tollerato assolutamente bene, anche continuato per sei settimane.

La dose giornaliera sarebbe di $1^1/_2$-2 grammi.

Gli stimmi di mais sono propriamente gli stimmi della *Zea Mais* (*Graminaceæ*), così detto frumentone o grano turco. In questa occasione vogliamo ricordare che LOMBROSO attribuisce all'alimentazione con farina di grano turco guasto l'*origine della pellagra*, di cui la causa propria sarebbe un'alterazione della farina per un batterio vegetante nel grano turco guasto, e quindi la pellagra somiglierebbe fino ad un certo punto all'ergotinismo prodotto dall'uso del frumento guasto per lo *sclerotium* della *Claviceps purpurea* della segale cornuta.

FAMIGLIA II. — NARCOTICI MIDRIATICI.

1.° *Radice ed Erba o Foglie di Belladonna.*

Radix et Herba s. Folia Belladonnæ.

§ 604. — **Parte fisiologica.**

L'unico principio attivo della belladonna è l'*atropina*, un alcaloide quasi identico alla *daturina*, trovantesi nella datura stramonio, e simile molto anche alla *giusquiamina* esistente nel giusquiamo. La sua azione è particolarmente caratterizzata dalla *paralisi degli sfinteri delle pupille, dell'uretra e dell'ano*. Già nel 1825 REISINGER riconobbe l'atropina, come il pricipio efficace della belladonna.

Nella *bocca* e nelle *fauci* l'atropina, e nella dose corrispondente anche la radice e le foglie di belladonna, se adoperate in piccola dose, non producono nemmeno dopo molto tempo, nessuna sensazione anormale, tranne un po' di asciuttezza che qualche volta si manifesta più tardi. Invece le dosi medie producono già entro pochi giorni il senso di molesta secchezza nella bocca e nelle fauci, che dopo le dosi più grandi si spinge fino al senso di strangolamento della gola con difficoltata od impedita deglutizione ed iperemia della lingua e della faringe. Più tardi si rende difficile anche la loquela, l'articolazione delle parole è imperfetta ed il parlare si rende lento ed incerto; 7 centigrm. incirca di atropina al giorno paralizzano anche gli sfinteri del retto e della vescica (LUSSANA).

Questi fenomeni sono in gran parte fenomeni nervosi, prodotti direttamente dall'influenza del veleno e si riducono ad una parestesia della faringe ed a faringospasmo. Specialmente la asciuttezza che è in principio meramente subbjettiva, non dipende, come taluni credevano, da un'irritazione catarrale acuta dello stomaco, ma è, almeno in principio, una vera parestesia gutturale, dipendente, secondo HUGHES, dalla depressione

del nervo vago, e più tardi, quando comincia a diventare obbjettiva, sembra dipendere in ispecie da una diminuzione della secrezione salivare (Lussana e Pupper contro Bailey), ed allora si nota pure la paralisi dei costrittori delle fauci. L'asciuttezza si propaga anche alla laringe, e diventa con ciò causa della *raucedine, fiochezza* e perfino *afonia*, che è caratteristica per gli avvelenati da atropina, ed a torto negata da Spring, il quale crede trattarsi in questi casi sempre di laloplegia (impossibilità di articolare le parole) e non di afonia (mancanza del suono della voce). Muniks e Nage videro anche eruzioni aftose alla gola.

L'atropina viene molto presto assorbita dallo stomaco (secondo Lussana in 15-20 minuti), come anche, ma un po' più lentamente, dal retto. Entra nella circolazione e si può constatare inalterata nel cervello, nei muscoli, nel fegato, e perfino nelle orine, per le quali viene rapidissimamente eliminata (Dragendorff, Koppe), e le quali ne ricevono un'azione midriatica (Runge). La termogenesi, la circolazione e la respirazione vengono alterate dall'atropina e dalla belladonna, ma non in tutti gli individui ugualmente. Wertheim trovò che le piccole dosi rallentano e le maggiori accelerano il *polso*. Da Costa, Mitchell, Keen, Morehouse e Schroff constatarono, che la *frequenza di polso* in principio diminuisce sempre anche dopo le dosi maggiori, le quali soltanto più tardi, circa dopo 1 ora, lo accelerano di nuovo (Schroff), per lasciarlo dopo circa 10 ore ridiscendere sotto la norma (Da Costa). Il polso diventa spesso anche inuguale (Lichtenfels e Fröhlich). — Secondo Bezold, l'atropina diminuisce e perfino sospende l'*attività del centro vasomotorio nel cervello* e deprime anche l'*eccitabilità dei nervi vasomotorii stessi*, non che delle *fibre muscolari de' vasi*, col che diminuisce la tonicità dei vasi. La principale diminuzione della pressione sanguigna ha luogo nell'aorta, nella quale dipende in parte dalla dilatazione dei vasi periferici minori, ed in parte dall'indebolimento del cuore. — Hertwig e Salle trovarono dopo la belladonna anche la *respirazione* accelerata ed inoltre difficile ed irregolare, mentre Erlenmeyer notò solo piccoli aumenti della frequenza di respirazione. — La *temperatura del corpo* viene aumentata dalle dosi piccole di atropina (Meuriot, Oglesby), mentre viene prontamente abbassata dalle dosi maggiori (Schroff), per risalire più tardi (Oglesby); in generale la temperatura diminuisce obbjettivamente in ragione dell'intensità dell'avvelenamento; le dosi piccole producono, secondo Schroff, il senso subbjettivo di freddo e di orripilazione, le maggiori producono in principio il senso di calore, ma più tardi di freddo. — La *secrezione delle mucose* è costantemente diminuita. Le dosi piccole possono perfino accrescere l' attività della pelle, rendendola più umida; le grandi diminuiscono sempre la traspirazione cutanea. La pelle diventa tanto più asciutta, quanto più grande era la dose, e talvolta presenta un eritema passeggero simile a quello della scarlattina (Hahnemann, Hirtz, Schroff). — Sui reni e sugli organi sessuali le piccole dosi non hanno nessuna influenza; le grandi paralizzano lo sfintere uretrale (Lussana), come non di rado paralizzano lo sfintere del retto, e quindi cagionano incontinenza dell'orina e delle feci. A questa inconti-

nenza delle orine pare si riduca in massima parte anche quell'aumento di secrezione delle orine, che PEREIRA e GRAY attribuiscono alla belladonna, e che fu ascritto ad una vera irritazione de' reni. Talvolta le grandi dosi paralizzano completamente la vescica, e si può avere il fenomeno della dilatazione dell'urocisti con dolore e sensazione di tenesmo al mitto, benchè l'orina non esca che a gocce, come osservò SCHNELLER. — È molto importante l'*azione eccoprotica della belladonna* di fronte alla coprostittica dell'oppio: fu già notata da TROUSSEAU, ma è certamente di pratica importanza molto maggiore di quella che finora le fu concessa. — Che la belladonna giovi a dilatare la bocca dell'utero durante il parto, come crede DALMAS, è per lo meno molto dubbioso. — Solo in rari casi si osserva dopo l'atropina un *eccitamento dello stimolo sessuale.*

Di speciale interesse è l'azione dell'atropina sul *sistema nervoso,* sul quale influisce mercè il sangue da cui fu assorbita. Perciò localmente applicata l'atropina agisce primieramente sui nervi periferici a cui viene portata dopo il suo assorbimento dal sangue dei capillari; presa internamente essa agisce in modo manifesto e prevalente sui centri nervosi. — Secondo gli autori, l'uso interno dell'atropina produce come primo fenomeno la *paralisi dei nervi ciliari,* rami dell'*oculomotorio,* e quindi la *midriasi* o dilatazione delle pupille. Dopo viene paralizzato il *glossofaringeo,* e da ciò risulta la *difficoltà di deglutire* e l'*asciuttezza delle fauci.* Più tardi viene assopito il *pneumo-gastrico,* onde i *perturbamenti della circolazione e respirazione,* specialmente il *polso irregolare,* l'*afonia* e la *respirazione breve,* difficile ed accelerata. L'azione dell'atropina sul *cervello stesso* spiegherebbe le *vertigini,* le *allucinazioni* visive ed acustiche, la *sonnolenza,* la *lipotimia* e la *perdita della coscienza.* Quando poi l'intossicazione offende anche il *cervelletto* ed il *midollo oblungato,* dove si suppone il centro moderatore del cuore, il polso si rende molto frequente e ciò avverrebbe per la paralisi di quel supposto centro nervoso. Paralizzato poi anche il *midollo spinale,* si ha la diminuzione generale della sensibilità e della cenestesia, la *paralisi degli sfinteri uretrale* e del *retto,* l'indebolimento e la paralisi degli arti. Finalmente, quando anche il *gran simpatico* si risente dell'influenza dell'atropina, la frequenza di polso diminuisce e subentrano i *sudori freddi paralitici* come conseguenza della paralisi del sistema muscolomotore del cuore.

La *sensibilità generale* viene diminuita dall'atropina; le influenze esterne si percepiscono meno intensamente, e perciò l'individuo può avere un certo senso di benessere che si può spingere fino all'allegria (*ebbrezza da atropina*), tanto più che diminuisce anche la cenestesia, la percezione di sè medesimo. È interessante la cefalea che si osserva dopo l'atropina (WALTL), le cui dosi piccole producono una cefalea più intensa e più durevole che le grandi (SCHROFF).

Riguardo ai *nervi del moto,* la belladonna produce la voglia caratteristica di camminare, di correre, che tanto contrasta coi tremori degli arti, coll'andamento titubante e coll'impossibilità di reggersi sui piedi; l'avvelenato ha la tendenza di chinare il tronco all'innanzi

(Gaultier), esegue continui movimenti colle mani e colle dita; non è infrequente il riso convulsivo (spasmo del nervo facciale), ed il tenesmo ad evacuare l'alvo, che dopo grandi dosi si risolve nella paralisi dello sfintere con incontinenza delle feci. Meno frequenti sono i movimenti erotici (Schmid).

I *nervi acustici* non presentano dopo l'atropina o la belladonna altro che tintinnio, susurro ed altre allucinazioni acustiche, che Clarus spiega per la propagazione dell'intossicamento dai corpi quadrigemini al vicino organo centrale dell'udito (?), ma che potrebbero dipendere anche da un interessamento dei nervi acustici medesimi. Difficoltà di udito o sordità non furono finora osservate.

Una considerazione più dettagliata merita la *dilatazione delle pupille* ossia *midriasi*, che è senza dubbio uno dei fenomeni più importanti, perchè il primo nunzio dell'avvelenamento ed il più costante fra tutti, e che si trova accompagnata da *paralisi più o meno completa del muscolo accomodatore dell'occhio*, la quale di solito precede la stessa midriasi. Colla iperpresbiopia è complicata talvolta anche la micropia. La midriasi si ottiene tanto facendo prendere l'atropina internamente, quanto applicandola esternamente sulla congiuntiva dell'occhio, e tanto più presto quanto più è sottile la cornea; si ottiene anche portando l'atropina su una parte della cornea o mediante un tubetto capillare direttamente sull'iride (Chamisso). Localmente basta a questo scopo $^1/_2$ milligrammo di atropina. Quasi contemporaneamente esordiscono anche veri perturbamenti della visione, segnatamente offuscamento della vista, diplopia, ambliopia: l'occhio diventa lucente ed insensibile alla luce. È probabile che l'atropina applicata sulla congiuntiva stessa, dilati la pupilla sopratutto per mezzo della paralisi locale de' nervi ciliari (C. Müller), che sono i primi a soffrirne l'influenza, mercè il suo assorbimento diretto per i vasi della congiuntiva; per la quale ragione l'atropina applicata sopra un occhio solo, dilata solo la pupilla di questo (come mostrò già Demorus contro Ségalas) e non perturba la vista indipendentemente dalla dilatazione pupillare, eccetto che la dose sia troppo forte. E che l'azione dell'atropina è in questa applicazione locale, lo dimostrarono anche Donders e De Ruyter, ottenendo la midriasi anche sul globo oculare estirpato, e Fleming, che vide dilatarsi prima la parte esterna della pupilla, quando l'atropina si applicò cautamente sul lato esterno del globo oculare. Fino alla proporzione di 1: 28000 l'atropina produce in 20 minuti midriasi od almeno pigrizia della iride (v. Graefe), e, secondo De Ruyter, $^1/_{2000}$ di milligrammo (!) di atropina può produrre midriasi per 20 ore.

Presa internamente, od applicata in dose da cagionare diplopia e da rendere insensibile l'occhio alla luce, l'atropina dilata le pupille, senza dubbio mercè la sua influenza sui centri nervosi, paralizzando per mezzo di essi i nervi ciliari e quindi anche lo sfintere, ossia le fibre circolari dell'iride, e rendendo in questo modo prevalenti le fibre radiate, ossia dilatatrici della pupilla. Finalmente però vengono paralizzate anche queste, ed allora la dilatazione delle pupille cede alla immobilità della iride,

accompagnata da oscuramento della vista, da insensibilità dell'occhio alla luce. L'atropina paralizza dunque nell'apparecchio visivo il nervo oculomotorio (dilatazione pupillare), il gran simpatico (immobilità dell'iride) e la retina, forse le radici dei nervi ottici, probabilmente i corpi quadrigemini (oscuramento della vista, fotofobia od insensibilità per la luce; talvolta, secondo Smith, perfino cecità completa e permanente). De Ruyter che sperimentò colla guida di Donders, credè di conchiudere che l'atropina paralizzando lo sfintere pupillare (oculomotorio), irriti le fibre dilatatrici dell'iride (gran simpatico), ma non spieghi nessuna influenza diretta sui movimenti del globo oculare. Secondo E. H. Weber, la belladonna rilascia le fibre circolari interne che normalmente restringono la pupilla, e produce poi la contrazione attiva delle fibre radiali dell'iride, quelle cioè che normalmente dilaterebbero la pupilla.

Bezold e Bloebaum spiegano la midriasi per sola paralisi dei rami dell'oculomotorio innervanti lo sfintere dell'iride, ciò che è pure l'opinione di Schiff, mentre Graefe e Rossbach ammettono una contemporanea irritazione del simpatico, ed altri anche direttamente del dilatatore della pupilla; la paralisi del simpatico sarebbe, secondo Bezold, primaria, secondo Rossbach secondaria, consecutiva ad una primaria irritazione. — La paralisi dell'accomodazione è dovuta al raccorciamento dell'asse longitudinale del globo oculare per diminuzione della pressione interna causata dal rilasciamento de' muscoli del globo oculare (Husemann). — Secondo Hayden, la midriasi sarebbe un fenomeno riflesso del trigemino irritato.

Schroff osservò dopo l'atropina gocciolata nella pupilla oltre la midriasi non solo debolezza della vista, ma anche maggiore sensibilità per la luce, l'influenza della quale produsse lo sternuto come fenomeno riflesso. Sperino constatò che l'umor acqueo di un occhio fatto midriatico per atropina localmente applicata, dilata tosto la pupilla d'un altro individuo cui viene applicato sulla congiuntiva. Grünhagen sostiene che l'atropina paralizza anche una porzione del trigemino.

In qualche raro caso l'atropina produsse oftalmite suppurativa, livore e gonfiore della pelle, eritema ed escarificazione gangrenosa.

Secondo Brown-Séquard, la belladonna non stimola i centri nervosi, e, secondo Jones, essa agirebbe specialmente sul gran simpatico, sopratutto sui nervi vasomotori, e produrrebbe la contrazione dei vasi, la quale contrazione sarebbe, secondo Hayden, un fenomeno riflesso da un eccitamento di nervi sensibili; i vasi della membrana nuotatoria di una rana si contraggono e si ristringono per la belladonna solo prima di aver recisi i nervi sensibili, e non più dopo il loro taglio.

Oggi si può dire stabilito, che l'atropina spiega un'*azione deprimente* e nelle dosi maggiori *paralizzante* sulle *terminazioni periferiche de' nervi motori nei muscoli* e *de' nervi sensibili nella pelle*, senza che i muscoli stessi ne venissero offesi (Botkin, Bezold e Bloebaum, Meuriot, Lemattre), come pure sulle *terminazioni periferiche de' rami cardiaci de' pneumogastrici* e sull'apparecchio ganglionare con loro connesso e sui ganglii motori del muscolo cardiaco, l'eccitabilità del quale nem-

meno viene depressa dall'atropina (Bezold e Bloebaum, Meuriot), come non ne viene depresso nemmeno il nervo depressore del cuore (Keuchel). Inoltre l'atropina agisce, prevalentemente paralizzando, sul *sistema nervoso vasomotorio*, producendo dilatazione de' vasi, ritenuta diretta, primaria da Bezold e Bloebaum, mentre Meuriot la crede secondaria ad un primitivo eccitamento de' nervi vasomotori con contrazione dai vasi. L'azione atropinica sui nervi vasomotori è diretta, secondo Grünhagen, sul *centro vasomotorio*, perchè l'applicazione periferica non ha nessuna azione sui vasi, e la contrazione vasale della membrana nuotatoria delle rane per l'applicazione locale non è effetto di un'azione diretta, ma di un'azione riflessa sul centro (Hayden).

L'attività riflessa del midollo spinale verrebbe, secondo Meuriot, accresciuta, secondo Brown-Sèquard per restrizione de' vasi nel midollo spinale e nelle meningi spinali depressa, mentre Fraser ammette una doppia azione, con prevalenza della paralizzante.

L'azione dell'atropina sul *moto peristaltico* è giudicata da Bezold e Bloebaum come deprimente per le piccole, e paralizzante per le grandi dosi, e la paralisi colpirebbe gli apparecchi ganglionari dell'*intestino* dell'*utero*, degli *ureteri* e della *vescica*, e forse gli stessi muscoli lisci; mentre, secondo Meuriot, alla depressione precede un eccitamento, una energia maggiore delle contrazioni peristaltiche, che solo dalle dosi molto grandi verrebbero paralizzate, e mentre, secondo Keuchel, *verrebbero paralizzati i nervi splancnici nella loro azione frenatrice sui movimenti peristaltici*, senza affezione delle altre fibre nervose dell'intestino: per cui i movimenti peristaltici diventerebbero più liberi e più energici. Io prendo parte per quest'ultima maniera di vedere, perchè in pratica è innegabile la grande *influenza eccoprotica della belladonna*, già riconosciuta da Trousseau.

La *diminuzione di molte secrezioni*, come della *saliva*, del *sudore*, delle *orine*, ecc. che si osserva dopo l'atropina, si è spiegata in diversi modi. Secondo Meuriot, dipenderebbe dalla contrazione dei vasi, che questo alcaloide nel primo tempo produrrebbe. Secondo Keuchel, però, la diminuita secrezione di saliva, e quindi l'asciuttezza delle fauci e la difficoltà di deglutire, sarebbe conseguenza dell'azione atropinica paralizzante sulle fibre nervee frenatrici che dalla corda del timpano vanno al ganglio sottomascellare, non che, probabilmente, anche sulle fibre frenatrici della parotide, e ciò spiegherebbe l'asciuttezza della bocca e delle fauci nell'avvelenamento da atropina.

Nei casi di *avvelenamento più grave* ai fenomeni fin qui annoverati si associano anche *delirii*, di solito allegri, accompagnati da *riso convulsivo*, e da un'*irresistibile tendenza al correre* ed al *saltare;* più di rado i delirii sono furibondi, o sostituiti da sopore e coma. L'*afonia* e l'*impossibilità di deglutire* accompagnata da nausea ed impotenti conati di vomito, stabiliscono una certa somiglianza colla lissa nell'uomo. Le *allucinazioni visive* ed *acustiche*, assieme all'abolizione della vista, dell'udito e del tatto, la immobilità della pupilla dilatata, e l'*inconti-*

nenza delle feci e delle *orine* per *paralisi dei rispettivi sfinteri*, la tendenza al moto non ostante la debolezza generale, oppure la completa paralisi degli arti, l'acceleramento della respirazione e del polso (che si fa raro solo nel sopore), la prominenza dei bulbi oculari e la frequente suffusione sanguigna della congiuntiva: ecco i sintomi che compongono il quadro dell'avvelenamento da atropina (SCHROFF). MUNIKS vide *convulsioni,* che però sono rare e TROUSSEAU una rigidità *tetanica*, precedente ad uno stato di *sonnambulismo.* — Nei casi gravissimi di avvelenamento da atropina si osserva completa *afonia* ed *afagia*, e perfino vera *idrofobia*, come quella della lissa, nel senso, che il tentativo di deglutire liquidi produce convulsioni somiglianti a quelli della rabbia; si osserva anestesia completa, paresi degli arti, perdita della coscienza e perfino paralisi degli sfinteri del retto e della vescica, respirazione stertorosa difficile, irregolarità de' polsi, contrazioni fibrillari dei muscoli, poi convulsioni cloniche (specialmente ne'muscoli del volto), stridore dei denti e perfino vero trismo.

Lumache che avessero mangiato foglie di belladonna, potrebbero senza soffrire esse medesime, diventare pericolose a chi ne facesse consumo. MICHEA constatò questo anche riguardo all'atropina consumata da animali che si mangiano. Fenomeni d' avvelenamento si possono avere anche dietro l'assorbimento dell'atropina da parte della congiuntiva, se la soluzione era troppo concentrata (LAUZER).

L'*injezione sottocutanea* dell'atropina non produce la midriasi che dopo aver prodotto altri fenomeni di avvelenamento generale. La medesima produce sempre un primario acceleramento del polso (mentre l'uso interno produce primariamente un rallentamento del medesimo), una diminuzione della sensibilità nella prossimità dell'injezione, e più tardi anche della sensibilità generale, difficoltà nel deglutire e solletico nella laringe e nelle fauci, talvolta anche iperemia del volto con forte rossore delle guance e sporgenza dei bulbi, delirii allegri o furibondi, oppure sopore, ecc. MINICH vide fenomeni di avvelenamento dall'applicazione endermatica di atropina, data per isbaglio dal farmacista invece di morfina.

Se l'avvelenato guarisce, tutti i fenomeni nervosi poco a poco si dissipano, la circolazione e la respirazione tornano normali, la coscienza si ripristina e manca perfino il ricordo dello stato passato (PEREIRA); restano però sovente per più giorni grande postrazione e disturbi visivi, e qualche volta l'infermo rimane idiota, ciò che avviene specialmente nei bambini (VAN HASSELT).

Altre volte l'avvelenato muore, dopo gli avvelenamenti molto gravi entro 3-36 ore, e la morte avviene d'ordinario per asfissia con forma apoplettica, oppure per paralisi cardiaca; negli animali REIL vide subentrare la morte sotto convulsioni. — Nel cadavere si trova iperemia del cervello e delle meningi, specialmente nella regione dei corpi quadrigemini (?), e talvolta perfino piccoli stravasi di sangue; inoltre iperemia e turgescenza dei polmoni e dei visceri addominali, forte injezione delle mucose e delle sierose; nessuna gastro-enterite, ma asciuttezza della mucosa bucco-faringo-esofagea e di quella laringea, con inje-

zione di quella gastro-enterica. Schroff trovò nei conigli avvelenati con atropina coaguli neri di sangue nel cuore destro continuati in tutti i rami dell'arteria polmonare e nelle due vene cave; i lobi superiori di ambo i polmoni infarciti di sangue e privi d'aria, le parti iperemiche, ma galleggianti sull'acqua, ai lembi enfisematiche. Nelle orine si constata l'atropina coll'acido cromico libero (bicromato di potassa con acido solforico), al quale reagisce con un bel colore verde intenso; oppure, secondo Bouchardat, con una soluzione di 1 p. di jodo e 2 p. di joduro di potassio in 50 p. d'acqua, al quale reagente risponde con un coloramento verde ed un precipitato verde-oscuro. — Alcuni altri autori parlano di maggiore fluidezza del sangue dopo l'avvelenamento da atropina e di ulceri gastriche, o di macchie gangrenose (?) nello stomaco (Faber).

La *terapia dell'avvelenamento da belladonna* necessita l'uso dei vomitivi e dei purganti, e l'injezione sottocutanea di morfina. Fra i rimedii antidotarii si è dimostrata utile in pratica la somministrazione dell'acido tannico (J. Morel). Ne' casi di sopore, e dove la narcosi prodotta dalla belladonna, fosse tale da riuscir infruttuosi gli emetici, sarà necessario aggiungere a questi de' mezzi eccitanti; io raccomandai in proposito specialmente la farina di senape da aggiungersi all'infusione concentrata d'ipecacuana, avvalorata forse inoltre di tartaro stibiato; altre volte diventa necessaria l'aggiunta di ammoniaca, di caffè nero e caldo, di alcool o di etere. Il mezzo più sicuramente efficace, però, è sempre la pompa gastrica e quella enterica per evacuare lo stomaco e l'intestino. Sono in ispecie le bacche di belladonna che producono intossicamenti pericolosi.

Nell'*avvelenamento da atropina* gli evacuanti emetici e catartici sono meno indicati, perchè di atropina, se la soluzione era concentrata, si sogliono prendere quantità troppo piccole. Non di meno vi si ricorra, se il polso è forte; all'incontro non vi si pensi, se minaccia la paralisi del cuore, che dal vomito potrebbe venir accelerata. L'antidoto più utile sembra anche qui l'acido tannico (J. Morel). Nei casi di delirio e di moti convulsivi il rimedio principale è l'injezione ipodermica di morfina, che si mostrò tanto utile a Bell, Cohn, Körner e Schmid negli avvelenamenti per injezione od ingestione di atropina; anche l'uso interno dell'oppio o della morfina riuscì vantaggioso ne' casi meno urgenti (Graves, Seaton, Hughes, Lopes, Lee, Béhier, Fronmüller, Agnew, Brown-Séquard); solo ricordo nuovamente che l'oppio non è un diretto antidoto dei veleni solanacei, che anzi cumula l'effetto avvelenante di questi e solo combatte singole manifestazioni tossiche. Nei casi di sopore sono necessarii gli eccitanti, specialmente il caffè carico nero, amaro e caldo che mi rese ottimi servigi in un caso di avvelenamento da atropina per colpa del medico curante. Secondo Lussana, anche il vino sarebbe un antidoto sicuro (?) dell'atropina, ed è certo che gli avvelenati di atropina tollerano bene dosi relativamente grandissime di alcoolici (Castaldi), e, secondo Bouchardat, Sinogowitz, Roux, Saiz, Rioyo, e Reil, gioverebbe pure il jodo ed il joduro di potassio (?), che Hohl raccomanda specialmente alternandolo coll'acido tannico. La fava di Calabar sembra un eccellente, e

forse il migliore antidoto dell'atropina, come sperimentò in un caso di avvelenamento KLEINWÄCHTER. Certo almeno è che la pupilla dilatata per atropina si ristringe presto per l'azione miotica della tintura di fava di Calabar.

Molti autori osservano una intermittenza nei fenomeni d'intossicazione di belladonna; COGSWELL la constatò anche sulle rane; LUSSANA però dice di non averla mai osservata. Idioti e cretini tollerano l'atropina molto meglio che altri; individui nervosi la tollerano meno bene.

Molto interessante è la tolleranza grandissima di alcuni animali per la belladonna e perfino per l'atropina; dosi letali per l'uomo non recano alcun danno ai topi, alle cavie, ai conigli (de' quali alcuni tollerano fino ad 1 grammo di solfato d'atropina injettato sotto la cute!), che al più ne ricavano midriasi, ed ai colombi, che non offrono dopo grandi dosi d'atropina nemmeno la midriasi (H. C. WOOD), e dopo l'applicazione locale nell'occhio presentano soltanto una incompleta midriasi e molto tardi anche questa.

Sono pure interessanti gli sperimenti istituiti sopra gatti, cavie e conigli da PREYER intorno all'*antagonismo tra l' atropina e l'acido cianidrico*, dai quali, non ostante le contraddizioni non abbastanza giustificate di LÉCORCHÉ e MEURIOT, di KEEN e HARE, di WOLFF LEWIN, di ROBERTS BARTHOLOW, di SCHROFF *jun.* e di KNIE e BÖHM, sembra risultare oramai con sufficiente certezza, che il detto antagonismo veramente esista, in quanto che 5 milligrm. di atropina injettati sotto la cute bastavano a mantener in vita cavie (per es.) del peso di non oltre 600 grammi, avvelenate ipodermicamente colla dose assolutamente per esse letale di 4 milligrm. di acido cianidrico anidro, sciolto in 0,2 centim. cub. di acqua. Questi sperimenti, per quanto siano interessanti ed anche scientificamente importanti, non hanno però finora interesse clinico, perchè si riferiscono più all'avvelenamento con acido cianidrico di animali previamente atropinizzati, che ad animali previamente avvelenati coll'acido cianidrico o con dosi tossiche di belladonna od atropina.

§ 605. — **Parte clinica.**

Nei secoli passati la belladonna si credè uno specifico contro il carcinoma (MÜNCH, FRICK, BRUMEN, SPAETH, JUNKER, ALBERTI, HALLER ed altri molti), ma è evidente che i tumori in cui giovò, erano falsamente riputati di natura cancerigna.

Internamente la belladonna, oppure il suo principio attivo, l'atropina, fu vantata:

1.° Nelle *neuralgie* ed *iperestesie;* specialmente in quelle *periodiche* POSTGATE vanta questo narcotico, quando lo si dà fino a produrre midriasi, disfagia ed afonia; LÖBERG lo diede con vantaggio nelle neuralgie che accompagnano la lebbra, continuandolo fino alla dilatazione delle pupille; ed anche ARTAUD ne vide buoni effetti, specialmente nella *gastralgia*, RIEKEN (che l'unì a chinina), TROUSSEAU e LUSSANA nella *prosopalgia*, nell'*odontalgia*, e nei *dolori della mielite* (?) CLARUS però non ne ebbe

nessun vantaggio, ed io nemmeno posso dire d'aver avuto buon effetto nè dalla belladonna nè dall'atropina usata internamente.

2.° Nell'*epilessia* contro cui la belladonna si usò già nel secolo passato da GREDING e MÜNCH, e più tardi da LEURET, RICARD e BRETONNEAU, e nella quale più tardi l'atropina fu vantata efficacissima da TROUSSEAU, BOUCHARDAT, DUBREYNE, LUSSANA, NAMIAS, CROSERIO, VOLONTERIO, KRUG, MICHEA, LANGE, SCHOLZ e REIL. L'ultimo la proclama l'unico rimedio vero del mal caduco, specialmente in ragazze entranti nella pubertà (nei quali casi però si può aver trattato di isterismo epilettiforme), mentre SCHRÖDER VAN DER KOLK crede l'atropina controindicata ne' casi di epilessia combinata con eccitamento sessuale. Anche MARESCH che ritiene per sede dell'epilessia le radici del vago e dell'accessorio nel midollo oblungato (là dove vi ha spasmo della glottide), oppure l'origine dei nervi vasomotori nel midollo oblungato (là dove vi ha spasmo delle arterie cerebrali come causa dei parossismi), vanta assai l'efficacia dell'atropina, che agirebbe sul simpatico, paralizzandolo e combattendo così l'anemia del midollo oblungato, causa delle convulsioni. Dai più l'atropina è riconosciuta utile specialmente, nell'epilessia di data recente. Però ERLENMEYER dice che l'atropina abbrevia i parossismi anche ne' casi di epilessia molto inveterata. Io stesso, però, e molti altri colleghi (BROADBENT, ecc.) non ne vedemmo tanto effetto, e bisogna dubitare che i casi guariti si debbano riferire a convulsioni epilettiformi, ma non veramente epilettiche.

3.° Nell' *eclampsia* dei bambini e delle puerpere (TROUSSEAU, MICHEA).

4.° Nel *tetano traumatico*, secondo VIAL, LENOIR, BRESSE.

5.° Contro l'*idrofobia*, come preservativo, unitamente ad un buon trattamento locale (JAHN, HUFELAND), non che contro la malattia sviluppata (MÜNCH, MURRAY, OULMONT), giova certamente a nulla, ed anche RECHIEDEI non ne vide che un alleggerimento delle convulsioni e dei delirii che precedevano la morte.

6.° Nell'*isterismo*, secondo DUBREYNE, AZARIO, HIRTZ, e nell'*ipocondriasi*, secondo RÖBELLEN e ROSTAN; probabilmente si riferivano pure ad isterismo i *tremori* in ragazze giovani e sensibili, nelle quali REIL ottenne tanto effetto dall'atropina. Io però non ne vidi nessun durevole effetto nè nelle convulsioni, nè nelle altre manifestazioni dell'isterismo.

7.° Nella *corea*, secondo REIL, BOUCHARDAT e COOPER, nella quale io vidi parecchie volte somministrare da JAKSCH l'estratto di belladonna fino alla midriasi, senza che si fosse abbreviata la malattia.

8.° Nelle *contratture spastiche dell'isterismo* (BENEDIKT) ed in quelle *unilaterali de' muscoli del volto* (CULLERIER).

9.° Nel *delirio tremante dei bevoni*, contro cui non giova mai quanto l'oppio.

10.° Nelle *paralisi*, specialmente nella *paraplegia* (BRETONNEAU, BROWN-SÉQUARD), dove l'effetto non sarebbe spiegabile se non per il *post hoc*.

11.° Nelle *psicopatie*, specialmente nella *mania* e *melancolia*, secondo

Michea, Erlenmeyer, Lombroso ed altri: ma l'effetto è certamente solo palliativo, simile a quello di altri narcotici, specialmente degli oppiati; anche Maresch non ne vide nessun vantaggio.

12.° Come *antafrodisiaco* (Heustis), in ispecie anche nelle *polluzioni*, contro le quali è inutile.

13.° Nell'*urocistospasmo* con ritenzione dell'orina, ma anche nell'*incontinenza spastica* dell'orina (Hagen) ed in quella *notturna* dei fanciulli (Bretonneau, Trousseau, Weber), contro la quale giova, se la medesima dipende da *iperestesia della vescica* (Trousseau, Tutschek), mentre negli altri casi non giova affatto.

14.° Contro lo *stringimento spasmodico dello sfintere dell'ano* nei casi di fissura dell'ano.

15.° Contro gli *stringimenti spastici della bocca dell'utero* durante e dopo il parto (Osiander, Dalmas) e nelle *doglie spasmodiche* (Bezold, Breslau). Altri l'usarono perfino per promuovere le contrazioni uterine (Somma).

16.° Nella *colica renale* (Mojon).

17.° Contro il *vomito spasmodico incoercibile* delle *gravide* e delle *isteriche*.

18.° Nell'*asma nervoso* (Comaille) ed in quello degli enfisematici (Hirtz), dove la belladonna e l'atropina giovano certamente spesso, ma talvolta, irritando il centro respiratorio, possono anche aumentare la dispnea (Husemann).

19.° Nella *pertosse* dei bambini (Buchhave, Bretonneau Wetzler, Ingman), dove agirebbe specialmente dopo passato lo stadio catarrale, quando si tratta prevalentemente di spasmo (Nothnagel). Clarus loda qui la belladonna in ispecie se unita ad acido tannico, ed io preferisco la medesima nella pratica delle malattie de' bambini a qualsiasi altro narcotico, perchè premunisce colla midriasi da ogni avvelenamento pericoloso.

20.° Nella *colica saturnina*, secondo Malherbe, e Trousseau, non che nella così detta *colica nervosa dei climi tropicali*, secondo Fonssagrives, specialmente in quella dei marinai (?)

21.° Nella *stittichezza abituale* (Schmidt, Martin, Fleming, Bretonneau, Trousseau, Hirtz), dove talvolta giova meglio di qualsiasi purgante; *io* molto spesso la prescrivo unita a rabarbaro e magnesia, oppure a podofillina, e la trovo sempre, efficace.

22.° In varie *malattie della pelle* specialmente negli eczemi, nella psoriasi, ecc. (Lombroso), dove però non giova a nulla.

23.° Come *mezzo antipiretico generale*, contro la febbre come tale, qualsiasi processo morboso essa accompagni; giova in proposito assolutamente a nulla, giacchè abbassa la temperatura febbrile soltanto mercè l'avvelenamento dell'organismo ed il collasso che ne segue... anche prescindendo dal fatto che la febbre è utile reazione dell'organismo contro il microbio invasore.

24.° Come *profilattico della scarlattina*, secondo Hahnemann, Hufeland e Peyre-Porcher, che si basarono sul fatto dell'eritema che

la belladonna può produrre, e ne conchiusero all'efficacia di questa pianta contro la scarlattina in senso omeopatico. Anche DUBREYNE e VINC. CANTANI credevano all'utilità della belladonna in proposito, ma intanto l'esperienza di BELL e di varii altri non le era favorevole, e dove sembrò tale, chi può dire che senza il suo uso il bambino avrebbe contratta la malattia?

25.° Contro le *febbri da infezione palustre,* nelle quali l'atropina sola avrebbe giovato in casi in cui la chinina sarebbe rimasta del tutto inefficace (HUFELAND, STOSCH, ed ultimamente BOUCHARDAT, LUSSANA, CROSERIO), mentre RIEKEN ne avrebbe ottenuto splendidi effetti quando l'univa a chinina, in casi in cui la sola chinina non era efficace. Io credo che l'atropina possa contribuire, come l'oppio, a vincere gli accessi di febbre, diminuendo la sensibilità nervea e fors'anche impedendo la contrazione splenica, che io ritengo la vera causa dei parossismi febbrili, ma non la credo perciò utile contro l'infezione da malaria come processo morboso.

26.° Contro il *cholera,* secondo DUBREYNE, che l'unì a calomelano; giova a nulla.

27.° Contro la *salivazione mercuriale* (?), secondo ERPENBECK.

28.° Contro l'*angina tonsillare* (?), secondo POPPER e HOLSBECK, che usavano la belladonna, ed INGMAN, che impiegò l'atropina: ma può al più diminuire il dolore, non il processo flogistico.

29.° Contro il *reumatismo* e la *gotta,* dove CLARUS la crede possibilmente giovevole, ma solo come diuretico (?), mentre MÜNCH, ZIEGLER, LEBRETON e TROUSSEAU ne ottennero la diminuzione dei dolori.

30.° Contro varie malattie provenienti da profonde *anomalie di nutrizione,* specialmente contro la *scrofolosi* e *vecchi tumori di milza* e di *fegato,* ne' quali casi giova a nulla. Perfino contro il *carcinoma* la si volle vantare!

31°. In una gran serie di *malattie degli occhi,* in cui si volle insistere sull'uso interno della belladonna o dell'atropina, il quale però attualmente fu del tutto rimpiazzato dall'applicazione esterna sulla congiuntivite (vedi sotto). Specialmente PICKFORD e CLARUS credettero l'uso interno preferibile nell'*irite acuta* a quello esterno, perchè questo irrita localmente, per l'applicazione diretta, la congiuntiva, già disposta all'iperemia e ad altri stati d'irritazione per la vicinanza dell'iride infiammata, mentre l'uso interno dilaterebbe la pupilla paralizzando semplicemente lo sfintere dell'iride. CLARUS credeva inoltre che la belladonna, anche se esternamente applicata, non giovasse che influenzando i centri nervosi, per cui sosteneva che l'uso esterno agisse troppo tardi e solo dopo dosi spesse volte ripetute, ciò che non è giusto, almeno per l'atropina. Inoltre, considerando che per agire sulle pupille colla belladonna o coll'atropina date internamente, ci vorrebbero dosi da produrre un incipiente avvelenamento generale, mentre l'atropina direttamente instillata nella congiuntiva non influisce nella piccolissima dose allo scopo bastante sul resto dell'organismo, si comprende facilmente, che è sempre preferibile in questi casi l'applicazione diretta dell'atropina nell'occhio.

32.° Nei *sudori colliquativi dei tisici*, contro cui la atropina fu vantata da SIDNEY RINGER.

33.° Come antidoto degli *avvelenamenti da oppio, morfina* ed *altri oppiacei*. O' SULLIVAN guarì coll'estratto di belladonna un bambino di tre mesi avvelenato con tintura crocata d'oppio; ANDERSON, MUSTLEY, DUMAN ed altri ne ebbero ugualmente buoni effetti, e benchè in parecchi casi l'avvelenato da oppio morisse non ostante l'uso dell'atropina come nel caso di BLAKE, pure il fatto che questo è un buon rimedio nelle dette contingenze, è accertato. GEORGE guarì un grave caso non adoprando assolutamente altro che tintura di belladonna. Altri raccomandarono in proposito l'uso interno non che le injezioni ipodermiche di atropina e mostrarono un certo ardire nelle dosi; ma non bisogna dimenticare che l'atropina è un veleno ancora più pericoloso dell'oppio, e se combatte singoli fenomeni del meconismo, non perciò è un antidoto assoluto e vero dell'oppio, aggiunge anzi un altro avvelenamento al già esistente. L'antagonismo più manifesto tra oppio e belladonna si riferisce al modo di comportarsi della pupilla e dell'accomodazione (v. GRAEFE), ed anche alla respirazione ed ai fatti cerebrali (ERLENMEYER), ma non esiste riguardo alla sensibilità, ai polsi ed all'asciuttezza delle mucose (ERLENMEYER, MITCHELL, KEAN, e MORCHAUSE). La belladonna non è, del resto, richiesta ne' casi leggeri d'avvelenamento da oppio, finchè non v'ha perdita di coscienza nè miosi, ma sarebbe, secondo JOHNSTON, specialmente utile ne' casi arrivati a grave sopore e miosi, dove le injezioni sottocutanee di atropina in gran dose riuscirebbero di grande giovamento. Ne parlammo, del resto, anche a pag. 25 di questo volume (§ 583).

34.° Negli *avvelenamenti da altri narcotici*, come da *acido cianidrico* (PREYER), da *fisostigmina* (FRASER), da *muscarina* (SCHMIEDEBERG e KOPPE), ne' quali gli sperimenti degli animali sono favorevoli all'atropina, ma non se ne può sperare molto in pratica. Confronta pure il § 604, a pag. 125 di questo volume.

L'*uso esterno* dell'atropina (meno quello della belladonna) è di grandissima importanza:

1.° Sopratutto nelle *malattie degli occhi*, e specialmente nell'*irite*, che ristringendo la pupilla minaccia l'atresia pupillare, od almeno la sinechia dell'iride, stati morbosi che furono molto bene paragonati da EMMERICH alla anchilosi di giunture infiammate. GERHARD, JÆGER ed ARLT sconsigliavano una volta l'uso della belladonna nella *irite acuta*, dichiarando non avervi dubbio che l'infiammazione ne verrebbe accresciuta, per cui ne limitarono l'uso ai casi in cui la flogosi ha già perduta la sua acuzie. HIMLY se ne servì anche per diagnosticare meglio le *sinechie*. DUPUYTREN raccomandò la belladonna nella *retinite*, e DUBREYNE nell'*ernia dell'iride*. — L'atropina è importantissima per agevolare l'esame dell'occhio coll'ottalmoscopo, e nella *cataratta*, per dilatare la pupilla prima di procedere all'estrazione od all'abbassamento della lente cristallina diventata opaca; è pure utile nella *cataratta centrale*, nelle *macchie* centrali della cornea, per rendere accessibile alla

luce la retina (DONDERS), non che dopo l' operazione per prevenire le infiammazioni dell'iride (BÈRARD, TONELLÈ); inoltre nell'*ambliopia* e nell'*amaurosi* perchè a pupilla dilatata può entrare una maggiore quantità di raggi luminari nell'occhio, che a pupilla stretta, e quindi palliativamente migliorarsi coll'atropina la vista; è inoltre utilissima nella *fotofobia* (GRÆFE, WEDEMEYER) e nelle *neuralgie ciliari,* nelle quali agisce diminuendo la sensibilità esagerata, benchè CLARUS si opponga anche qui al suo uso. — Inoltre l'atropina, diminuendo l'eccessiva irritabilità della congiuntiva, rende anche più tollerabili i collirii maggiormente astringenti o leggermente caustici (MOSLER).

Non preferibili agli oppiati, benchè spesso utili, sono la belladonna e l'atropina:

2.° Nei *dolori flogistici;* così TROUSSEAU e TODD le vantarono per unzioni e fomentazioni nel *reumatismo acuto* e nelle *adeniti dolenti,* e GARROD nella *gotta,* ne' quali casi ne aspettarono anche, benchè ingiustamente, un'azione risolvente sugli essudati; così CHRESTIEN e TAUFLIEB usarono clisteri, supposte ed unzioni di belladonna contro il dolore del *tenesmo dell'ano* nella dissenteria del retto dove essa può minorare anche la contrazione spastica riflessa degli sfinteri del retto. Più efficaci a questo scopo riescono le *injezioni sottocutanee di atropina,* trovate utilissime da BÈHIER e da COSTA anche nelle *mialgie* così dette reumatiche e da SÜDECKUM ne' dolori osteocopi della sifilide e perfino ne' dolori di ferite (BÊHIER). Anch'io ho trovato utilissime le supposte di burro di cacao impastate di estratto di belladonna, ma coll'aggiunta di morfina.

3.° Nelle varie *neuralgie,* dove se ne può aspettare un effetto anodino. MORGANTI, BRAMBILLA, CROSERIO, BROOKES, TROUSSEAU, DUBREYNE ed altri vantano in proposito le unzioni coll'atropina, LUSSANA il suo uso endermatico, ed OPPOLZER le *injezioni sottocutanee* della medesima, le quali ultime si praticano ora molto comunemente. COULON e BECQUEREL guarirono pure colle injezioni ipodermiche parecchi casi di *ischialgia* e di *neuralgia intercostale.* OPPOLZER se ne avvantaggiò perfino nelle *neuralgie della neurite.* Io però preferisco in tutti qu sti casi gli oppiacei, specialmente la morfina, e già CLARUS era dello stesso avviso Specialmente efficaci sarebbero le injezioni ipodermiche dell' atropina, se unita a morfina (v. GRÆFE, FRAIGNIAUD): ma è difficile distinguere qui quanto dell'effetto dipenda dalla morfina e quanto dall'atropina.

4.° Nei varii casi di *contrazioni spastiche* da sopraeccitamento di nervi o da irritazione dei muscoli: così nell'*ernia incarcerata* (CHRESTIEN, ROLLON), nelle *contrazioni spastiche dell'urocisti* o dell'*uretra,* per rendere possibile il *cateterismo* o per favorire *l'uscita della arenella renale* (DUBLA, LALOTTE, HOLBROOK, WILL), non che nella *parafimosi,* la cui reposizione ne viene agevolata (MAZADE, MIGNOT).

5.° Nel *tetano,* per injezioni ipodermiche, secondo BENOIT, FOURRIER e DUPUY; gli ultimi due ne ottennero la guarigione del tetano.

6.° Nell'*asma bronchiale nervoso,* per injezioni sottocutanee colle quali si spera di narcotizzare il vago (COURTY), non che in forma di zigaretti (BRETONEAU), i quali ultimi si lodarono anche contro la *emottisi* (SCHROEDER), dove però li credo pericolosissimi.

7.° Nell'*ostetricia*, per unzioni della porzione vaginale dell'utero, per *favorire* (?) *la dilatazione della bocca uterina* (BARBE), nell'*eclampsia* della partoriente, contro i *dolori di parto* se sono troppo violenti, e specialmente per injezioni se il collo dell'utero è chiuso per *spasmo* (CHAUSSIER, DALMAS, MANDT, SPÄTH), ed anche per ottenere il *parto prematuro* (CHAUSSIER).

8.° Nella *ginecologia*, contro il *vomito delle gravide* (BRETONNEAU) e perfino contro le *posizioni anormali* dell'utero, che BAUR credette dipendenti da spasmo delle fibre muscolari di un lato solo dell'utero (!) e dove la inutilità delle encomiate unzioni dell'ipogastrio si comprende da sè. Più utile può essere l'introduzione nella vagina di un zaffo di cotone contenente estratto di belladonna ne' casi di *dolori neuralgici* con *contrazioni spastiche dell' utero*, durante la *mestruazione difficile*, ecc. (TROUSSEAU).

9°. Per *sopprimere la secrezione lattea*, dove è più utile dell'joduro di potassio (GOLDUN, REWMANN, ARAN, FREND).

10°. Nella *scabbia*, dove la belladonna fu proposta da HÉRTWIG, mentre KÜCHENMEISTER non ne spera nulla; io credo il suo uso in questo caso pericoloso, per la grande quantità che se ne consumerebbe per tutto il corpo.

DOSE ED AMMINISTRAZIONE. — *Internamente* si usa la *radice* di belladonna in polvere due-tre volte al giorno, nella dose crescente da 1-10 centigrm. per gli adulti e da $^1/_2$-2 centigrm. per i fanciulli. Allo scopo profilattico contro la scarlattina si diede due volte al giorno 1 centigrm. della polvere di radice di belladonna. — Le *foglie* di belladonna si danno nella dose di 5-10-50 centigrm. agli adulti e di 1-5 centigrm. ai fanciulli. La decozione della radice è quasi del tutto in disuso, la infusione delle foglie è anch'essa poco raccomandevole; la dose sarebbe di 5-50 centigrm. per gli adulti e di 2-20 centigrm. pei fanciulli, sopra 200 grm. d'acqua, da prendersi sempre epicraticamente. — L'*atropina pura* ed i suoi *sali* si dànno o in polvere od in pillole, i sali, specialmente il *solfato*, anche in soluzione, agli adulti a $^1/_2$-2 milligrm. per volta, e fino a 3 milligrm. al giorno; ed ai fanciulli a 2-5 decimilligrm. per volta, e fino ad 1 milligrm. al giorno: l'atropina pura si può dare anche in soluzione, 10 centigrm. di atropina con 5 grm. d'alcool e 50 grm. di acqua, di cui si darebbero 2-5-10 gocce due-tre volte al giorno. FLEMING dice a ragione che la somministrazione dell'atropina in pillole è riprovevole, perchè le medesime assai spesso non si disciolgono neppure nello stomaco, e talvolta si trovano nel tratto enterico due-tre pillole non digerite, che sciogliendosi per date circostanze in una volta, hanno un'azione avvelenante cumulativa. — La regola principale è di *sospendere la belladonna o l'atropina appena si dilatino le pupille, o cominci la secchezza delle fauci.*

Esternamente, come *midriatico*, si usò altre volte l'applicazione in ogni occhio di una goccia di una soluzione concentrata di estratto di belladonna (DUBREYNE); oggigiorno si adopra generalmente un sale di

atropina, specialmente il *solfato di atropina*, nella dose di 20 centigrm sopra 25 grm. di acqua (secondo DONDERS), o di 20 centigrm. sopra 20 grm. di acqua distillata (secondo DESMARRES). — Per *unzioni* si prescrivono 10-15 centigrm. di atropina sopra 20 grm. di sugna o di olio, oppure sopra 100 grm. di spirito di vino. — Per lo *scopo endermatico* si usano 2 milligrm. sulla cute privata dell'epidermide per mezzo del vescicante. SCHOLZ usò contro le neuralgie del trigemino anche l'applicazione endermatica del solfato di atropina mediante lo strumento di Baunscheidt. — Per le *injezioni ipodermiche*, usate specialmente nella manìa, nel tetano, nell'epilessia ed anche nelle neuralgie e nelle contratture spastiche, si adopra una soluzione di 10 centigrm. di solfato d'atropina sopra 10 grm. di acqua, e se ne injettano 1-5 gocce colla siringa di Pravaz; DUPUY ne injettò nel tetano fino a 25 gocce per volta, e con effetto. — Sono pericolosi i clisteri di belladonna che spesso avvelenano (CAFFARELLI).

§ 606. — Parte farmaceutica.

La radice e le foglie di belladonna provengono dall'*Atropa Belladonna* L. (*Solanaceæ*), pianta che cresce nei luoghi montuosi ed ombreggiati dell'Europa centrale e meridionale. — La *radice* è cilindrica, simile ad una rapa, carnosa, lunga fino a circa 30 centimetri, grossa 2-8 centimetri, ramosa e nodosa verso il fusto, esternamente di colore bruno-giallo sporco, internamente bianca, di sapore dolciastro, in fine amaricante ed acre. — Le *foglie* sono grandi, ovate, integre, alternanti, di sopra verdi-oscure, di sotto verdi-pallide, villose e fornite di glandole di odore disaggradevole assopente, di sapore acre amaro. — La radice è più attiva delle foglie (HIRTZ), specialmente quella raccolta in primavera nelle foreste di montagna (SCHMIDT); il tempo migliore per raccoglierla è il giugno (SCHROFF), quando la pianta è in fiore.

I *principii chimici* della *radice* di belladonna sono:

1.° L'*atropina* (*Atropinum*), sostanza alcaloide, cristallizzante in prismi bianchi splendenti, inodora, di sapore amaro, solubile in alcool ed etere, poco in acqua. La sua formola chimica è $NC_{34}H_{23}O_6$ (LIEBIG). Fu preparata per la prima volta da MEIN nel 1831 dall'atropa belladonna, e nel 1833 da GEIGER e HESSE dallo stramonio (daturina). WITTSTOCK nega ingiustamente il carattere di alcaloide vegetale all'atropina, dichiarandola un semplice stearato di magnesia.

Si ottiene, secondo RABOURDIN, spremendo il succo della radice recente (colta al principio della fioritura della pianta), riscaldandolo a 80-90 centigdi. per coagulare l'albumina, aggiungendo ad ogni litro del succo chiarificato e raffreddato 4 grm. di potassa caustica e 30 grm. di cloroformio, agitandolo per un minuto, lasciando depositare il cloroformio che contiene l'atropina (onde il suo aspetto di un olio verdognolo), separandolo, lavandolo e distillando fino al completo passaggio del cloroformio; aggiungendo al residuo dell'acqua acidulata con poco acido solforico nella quale l'atropina diventando solfato si scioglie, mentre resta dietro una sostanza resinosa verde; decomponendo finalmente il solfato

d'atropina per mezzo di carbonato di potassa, raccogliendo sul filtro l'atropina precipitata e sciogliendola in alcool per lasciarla cristallizzare Notisi che 30 grm. della radice dànno 16 centigrm. di atropina. — Facendo agire più a lungo l'acido cloridrico sull'atropina, se ne ottiene alla temperatura ordinaria per decomposizione la *tropina* (*Tropinum*), corpo basico e l'*acido tropico* (*Acidum tropicum*), corpo acido, che non dilatano la pupilla; la tropina, però, divide coll'atropina l'azione sul cuore e sul moto peristaltico dell'intestino (FRASER). — Riscaldando l'atropina a 100°-110°, se ne ottengono ancora altri due acidi: *acido atropico* (*Acidum atropicum*) e l'*acido isatropico* (*Acidum isatropicum*), che pure non agiscono sulla pupilla.

2.° La *pseudotoxina* (*Pseudotoxinum*), scoperta da VAUQUELIN, ma giustamente riconosciuta da BRANDES come una sostanza differente dell'atropina; è bruno-gialla, solubile nell'acqua, insolubile nell'alcool puro e nell'etere, colorantesi in verde per sali di ossido di ferro.

3.° La *belladonnina* (*Belladoninum*), un altro alcaloide scoperto nel 1839 da LÜBEKIND, e confermato da HÜBSCHMANN, che si presenta in cristalli incolori, trasparenti, volatili, di odore ammoniacale, solubili in acqua; LIEBIG la crede una combinazione di due corpi composti, perchè trattata con acido nitrico dà un corpo amiloide, e con acido cloridrico un radicale cristallizzabile, giallo, amarissimo.

4.° L'*acido atropico* (*Acidum atropicum*), che, secondo RICHTER, è un acido volatile cristallizzabile, differente dall'acido benzoico perciò che precipita i sali di ossido di ferro.

Le *foglie* di belladonna contengono, secondo BRANDES malato di atropina (1,51%), pseudotoxina, clorofillo, fittocolla, gomma, amido, cera, albumina, lignina, acqua e sali ed inoltre anche *asparagina.*

La farmacia possiede i seguenti *preparati di belladonna:*

1.° L'*estratto di erba di belladonna* (*Extractum Herbæ Belladonnæ*). Si prepara spremendo il succo di 20 p. di foglie recenti e dei rami fiorenti freschi, ripetendo la spressione con 3 p. di acqua, colando i liquidi, evaporandoli al peso di 4 p. Poi si digerisce il residuo delle foglie per 24 ore con 4 p. di alcool rettificatissimo: si cola e si digerisce ancora con 3 p. di acool; i due liquidi finalmente si uniscono, si mescolano, si filtrano e si evaporano alla temperatura di 50-60° C. fino alla consistenza di un denso estratto, il quale è bruno-oscuro, e la cui soluzione acquosa resta torbida. — Si dà *internamente* agli adulti a 1-10 centig. per dose e fino a 30 centigrm. al giorno, in polvere, pillole o soluzione, ai fanciulli a 5-10 milligrm. per volta, e fino a due centigrm. al giorno.

Il profilattico della scarlattina, secondo HAHNEMANN, ebbe la formola:

P. Estr. di Belladonna	0,20
Acqua di Cannella	50,00

Dà in boccetta.

S. Due volte al giorno tante gocce quanti sono gli anni del fanciullo.

Si usa anche *esternamente* per unguenti (2-5 grm. sopra 20 grm. di sugna, o sopra 50 grm. di glicerina), per supposte (5-10 centigrm. sopra 5 grm. di burro di cacao), per injezioni (10-50 centigrm. sopra 200 grm. d'acqua), per collirii (10-30 centigrm. sopra 100 grm. di acqua per inalazioni in forma di nebbia (2-10 centgrm. sopra $^1/_2$ litro d'acqua).

2.° *L'estratto secco di belladonna* (*Extractum Belladonnæ siccum*), che si prepara mescolando il precedente estratto di belladonna con parte uguale di destrina, per cui si prepara in dose doppia di quello. Serve per la prescrizione in forma di polvere, mentre il preparato precedente serve per quella in pillole, soluzioni, unguenti, ecc.

3.° Il *liquore di belladonna cianato* (*Liquor Belladonnæ cyanicus*), che è una soluzione di estratto di belladonna (1 p.) in acqua di lauroceraso (20 p. e si dà a 10-15 gocce per volta).

4.° La *tintura di foglie di belladonna secca* (*Tinctura Belladonnæ ex herba siccata*), che si prepara facendo digerire 1. p. di foglie di belladonna secche con 12 p. di alcool, e si dà a 2-5-10 gocce.

5.° La *tintura di succo di belladonna fresca* (*Tinctura Belladonnæ ex succo recente*), che si prepara mescolando parti uguali di alcool e di succo spremuto dalle foglie e dai fusti fiorenti freschi, e che è un preparato molto attivo (Posner); lo si dà a 1-4-10 gocce, anche in forma di polvere con zucchero, od in forma di pastiglie, ognuna delle quali, consistente di zucchero, è impregnata di 2 gocce di questa tintura (Posner).

6.° La *tintura di radice di belladonna* (*Tinctura Belladonnæ ex radice*), che si prepara facendo macerare 1 p. di radice di belladonna recente, raccolta in giugno e finamente soppesta in 5 p. d'alcool; non è sempre di forza uguale, e si usa a 1-5 gocce per dose.

7.° Le *supposte di belladonna* (*Suppositoria Belladonnæ*), consistono di estratto alcoolico di belladonna (grm. 2), burro di cacao (grm. 20), unguento populeo, cera bianca e glicerina pura (ana grm. 10); si fondono a dolce calore le materie grasse e vi si aggiunge poi l'estratto di belladonna sciolto in glicerina; il tutto si fa colare in otto cartoccini collocati entro sabbia (Orosi).

8.° L'*unguento di belladonna* (*Unguentum Belladonnæ*), che si prepara mescolando 1 p dell'estratto di belladonna con 9 p. di unguento semplice; si prepara ogni volta fresco.

9.° L'*empiastro di belladonna* (*Emplastrum Belladonnæ*), che consiste di 2 p. di foglie di belladonna polverate, 4 p. di cera gialla, ed *ana* 1 p. di terebintina e di olio d'ulive; è di color verde-bruno e serve specialmente contro dolori muscolari.

10.° *I zigaretti pettorali d'Espic* (*Cigarettes pectorales d'Espic*), che sono un mescuglio di 2 p. di foglie di belladonna con 1 p. di foglie di stramonio ed 1 p. di foglie di giusquiamo, impregnate d'una soluzione di estratto d'oppio in acqua di lauroceraso.

La farmacia possiede inoltre i seguenti *preparati di atropina:*

1.° Il *solfato di atropina* (*Atropinum sulphuricum*), che si presenta

sotto la forma di prismi sottili splendenti o di una massa amorfa, biancogiallognola, solubilissimo in acqua: si usa internamente ed esternamente più volontieri che l'atropina pura (HOPPE, DONDERS, DE RUITER, DESMARRES, MOSLER). Per instillare l'atropina negli occhi, si adopra sempre il solfato, perchè solubile nell'acqua. Le dosi sono le stesse dell'atropina pura (vedi il § 605).

2.° La *carta atropinata* (*Charta atropinata*), carta velina sottilissima divisa in piccoli quadrati ed impregnata colla soluzione di solfato d'atropina; si applica nel sacco della congiuntiva per ottenere la dilatazione della pupilla, che difatti si manifesta dopo alcune ore. Noi non preferiamo questo metodo di produrre la midriasi a quello dell'instillazione di una gocciola d'atropina nell'occhio, perchè il tessuto della carta non è mai tanto uguale da essere veramente uguale la quantità d'atropina contenuta da ogni singolo quadrato, e la carta agisce irritando come corpo estraneo sulla congiuntiva producendo iperemia locale e forte lagrimazione, la quale talvolta impedisce l'assorbimento dell'atropina.

3.° Il *valerianato di atropina* (*Atropinum valerianicum*), che si ottiene (GARNIER) sciogliendo assieme nell'alcool atropina pura ed acido valerianico nella proporzione in cui formano un sale neutro, ed evaporando la soluzione a mite calore, col che resta indietro una massa amorfa non cristallizzabile; oppure meglio (CALLMANN) mescolando 30 p. di acido valerianico con 30 p. di etere solforico puro, portando la soluzione in un mortajo raffreddato a 0°, ed aggiungendo 85 p. di atropina pura ugualmente raffreddata, col che si ha un liquido limpido sciroppiforme che è una soluzione di valerianato di atropina che si allunga ancora con 510 p. di etere puro ed in una boccetta con turacciolo a smeriglio si espone alla temperatura di — 10° (sotto zero); dopo due ore il valerianato di atropina è cristallizzato. — Fu preferito da MICHÈA al solfato d'atropina, specialmente nella cura dell'epilessia, che con questo rimedio guarirebbe sempre! .... — POSNER non ne ebbe questi vantaggi, ed è ben naturale; del resto non si dimentichi che tutti i valerianati si alterano assai rapidamente per la volatilità dell'acido valerianico, e quando vengono prescritti dal medico, non sono più valerianati nemmeno nella farmacia! — LUC DE BOSREDON avrebbe guarito entro otto giorni con due dosi di $^1/_2$ milligrm. di questo sale uno spasmo della glottide durato già da cinque mesi, in un ragazzo undicenne. — FLEMING vorrebbe escluso il valerianato d'atropina dalla terapia, perchè, squagliandosi facilmente, forma una massa gommiforme che è difficile a pesarsi ed a dosarsi.

2. *Erba e Semi di Stramonio.*

Herba et Semina Stramonii.

§ 607.

Il principio attivo dello stramonio è la *daturina*, la quale presenta una composizione elementare identica a quella dell'atropina (Planta), a cui è perfettamente uguale anche per la qualità de' suoi effetti fisiologici e terapeutici, differendone unicamente per la maggiore quantità, ossia l'intensità più grande dell'azione in riguardo alla dose; cioè la *daturina produce gli stessi effetti fisiologici dell'atropina, dalla disfagia fino al delirio, nella metà della dose di questa.* Secondo Bouchardat, l'effetto *midriatico* della daturina sarebbe tre volte più forte di quello dell'atropina, e l'*azione sul cuore* sarebbe anche più forte di quella dell'atropina (Lemattre). Per queste ragioni lo stramonio e la daturina sembrano affatto superflui nella farmacia, tanto più che la daturina costa molto più dell'atropina (Schroff).

Si è detto che la daturina favorisce meglio la secrezione della pelle (Vogt) e dell'intestino (Pereira) che l'atropina, ma queste differenze non sembrano finora irreprensibilmente constatate. La osservazione più importante ci sembra questa, che lo stramonio e la daturina accrescono dapprincipio maggiormente lo stimolo venereo, che l'atropina, per indebolirlo poscia più durevolmente. Kurzak osservò in un caso di avvelenamento un priapismo che durò più ore. In parecchi altri casi si osservarono delirii veramente furiosi ed anche follia durante più settimane (Duguid, Frankenau). Le donne dell'Indostan preparano collo stramonio degli elisir d'amore ai loro mariti, i ladri di Francia mescolavano polvere di stramonio nel tabacco da naso per assopire e poi derubare la gente (Faber, Trousseau), e qualche spiritista fece vedere degli spiriti al credulo tapino per mezzo delle allucinazioni procurategli in simile modo.

Quanto all'uso terapeutico, si comprende facilmente che lo stramonio e la daturina si possono usare nelle stesse malattie nelle quali si usano la belladonna e l'atropina. In due malattie, però, si volle attribuire una importanza particolare allo stramonio e quindi preferirlo alla belladonna. Queste malattie sono:

1.° l'*asma bronchiale*, e più specialmente quello puramente *nervoso*, ma anche l'asma *riflesso* che accompagna la *broncostenosi catarrale* e l'enfisema meccanico da catarro bronchiale cronico diffuso (Anderson, Sims, English, Christie, Laennec, Cayol, Mirande, Krimer, Meyer, Trousseau, Hirtz, Schroff). Si è raccomandato in questi casi specialmente il fumare le foglie di stramonio nella pipa, oppure involte e preparate a modo di zigari (zigaretti di stramonio), il quale modo di usare lo stramonio suole essere ben tollerato dai fumatori di tabacco, mentre suole accrescere ancora le pene dei non fumatori. Io in generale, però,

non ho potuto constatare nella mia pratica effetti tanto lusinghieri, come non li ebbero BREE e TOMMASI.

2.° Le *psicopatie con esaltazione,* se gli ammalati sono garruli o mostrano grande inquietudine, e soffrono insonnio, allucinazioni, delirii ecc., così specialmente la manìa, la melanconia demonomaniaca, ecc., nei quali casi STÖRCK, SCHNEIDER, MICHÉA, WOODWARD, AMELUNG, BERNARD, MOREAU ed anche SCHROFF vantano assai l'uso interno della tintura di stramonio, mentre BRIERRE DE BOISMONT non ne vide alcun effetto.

Un'altra indicazione utile trova lo stramonio:

3.° nella *coprostasi,* dove TROUSSEAU lo trovò molto efficace, e dove giova come la belladonna, per l'atropina o « daturina », probabilmente paralizzando i nervi frenatori del moto peristaltico.

Oltreciò, si vollero osservare effetti particolarmente buoni:

4.° nella *prosopalgia* e nell'*emicrania* (LENTIN, BEGHIE, HENFELD, WENDESTADT, MARCET, HIRTZ, KIRCHOFF), ne' quali casi io non vidi il menomo vantaggio;

5.° nella *corea* (STÖRCK);

6.° nel *tetano* (JAMES BEGHIE);

7.° nell'*epilessia* (STÖRCK, ODHELIUS);

8.° nel *reumatismo acuto* (MARCET, LEBRETON, TROUSSEAU);

9.° nell'*eretismo sessuale*, nella *ninfomania* e nella *satiriasi*, (WENDT), ne' quali casi però lo stramonio sembra piuttosto controindicato;

10.° nella *infezione da malaria* contro le febbri intermittenti, contro le quali vale a nulla affatto.

I Circassi usano il decotto della capsula di stramonio 11.° come *anestetico* avanti le *operazioni chirurgiche.*

DOSE. — La dose *interna* delle *foglie* di stramonio è di 2-10-20 centigrammi per volta, da ripetersi due-tre volte al giorno, e quella dei *semi* che sono più forti, di 1-5-10 centigrm.; la forma migliore è la polvere. — La *daturina* si dà in generale in una dose che è metà di quella dell'atropina, ma è meglio non prescriverla mai; sarebbe di $^1/_5$-1 milligrm. per volta, da tentarsi due volte al giorno. — *Esternamente* per cataplasmi anodini si adoprano le foglie di stramonio, 1 p. sopra 5 p. di foglie di lattuga; per il fumare nella pipa o nei zigaretti si adoprano $^1/_2$-1-2 grm. di foglia per volta, assieme ad una piacevole quantità di tabacco o di foglie di rosa, una o più volte al giorno.

Le foglie ed i semi di stramonio provengono dalla *Datura Stramonium L.* (*Solanaceæ*), pianta originaria dall'Indostan e dall'Egitto, portata in Europa come si crede dai Zingari ed inselvatichita in Italia, Francia, Germania, ecc.

Le *foglie* sono alternanti, grandi, ovate, sinuose, verdi-oscure di sopra, verdi-chiare di sotto, di odore narcotico, di sapore amaro nauseante. I *semi* sono piccoli, reniformi, alquanto schiacciati, rugosi, esternamente bruno-oscuri, internamente bianchi, inodori, di sapore acre-amaro, nauseoso.

Lo stramonio contiene come principio attivo la *daturina* (*Daturinum*), un alcaloide cristallizzante in prismi lucenti, incolori, inodori, di sapore amaro e narcotico simile a quello del tabacco, solubili in alcool, meno in etere, solubili inoltre in 280 p. di acqua fredda ed in 72 p. di acqua calda. La sua formola chimica è $NC_{34}H_{23}O_6$ (PLANTA), e quindi uguale a quella dell'atropina, di cui non sembra che una modificazione, distinta per la doppia forza della sua azione fisiologica. — I *semi* contengono inoltre la *stramonina* (*Stramoninum*), sostanza di reazione indifferente, che si trova in cristalli bianchi inodori insipidi, insolubili nell'acqua, poco solubili nell'alcool, più nell'etere (TROMMSDORFF). Dalle foglie si ricava per mezzo di distillazione a secco l'*olio empireumatico di stramonio*, identico forse alla così detta *pirodaturina* (*Pyrodaturinum*).

La *farmacia* ne possiede:

1.° L'*estratto di erba di stramonio* (*Extractum Herbæ Stramonii*), che si ottiene digerendo con alcool il succo spremuto di recente dalle foglie e condensandolo per evaporazione. Si dà internamente a 1-5 centigrm. in polvere o soluzione, meno bene in pillole, ed esternamente in soluzione, specialmente in collirii, a 20-50 centigrm. sopra 50 grm. di acqua da gocciolarsi nell'occhio; in unguenti, a 2 grm. sopra 20 grm. di sugna; in polvere col metodo endermatico 10-20 centigrm. sopra la piaga del vescicante; per pillole antodontalgiche 1. p. sopra 10 p. di una massa pillolare costituente.

2.° L'*estratto secco di stramonio* (*Extractum siccum Stramonii*), che è il precedente estratto con parte uguale di destrina.

3.° La *tintura di semi di stramonio* (*Tinctura Seminum Stramonii*), che si prepara digerendo 1 p. di semi in 6 p. di alcool; è bruno-rossa e si dà in dose crescente da 2 a 10-15 gocce per volta, due volte al giorno.

4.° I *zigaretti di stramonio*, consistenti di 4 grm. di foglie di stramonio involte in una foglia di tabacco.

5.° I *zigaretti antispasmodici*, consistenti di foglie di stramonio imbevute di una soluzione d'estratto d'oppio.

3. *Foglie e Semi di Giusquiamo o di Iosciamo.*

Herba s. Folia et Semina Hyoscyami.

§ 608. — **Parte fisiologica.**

L'azione fisiologica del giusquiamo è analoga a quella della belladonna, e poco manca a che la si possa dire uguale alla medesima. I semi spiegano un'azione tre volte più forte che le foglie, che sono la parte più debole della pianta; più forte è la radice, ed il succo dell'erba di una pianta bienne supera in forza le foglie e la radice della pianta di un anno, ma resta sempre inferiore ai semi. La *giusquiamina alcaloide* sembra differisca dall'atropina e daturina più che il giusquiamo

dalla belladonna, per cui parrebbe non fosse l'unico principio attivo di questa droga, se si fosse sicuri che gli sperimenti erano istituiti con un buon preparato; ciò che è molto dubbioso, considerando la facilissima alterabilita di questo alcaloide anche nelle diverse maniere di prepararlo. Una parte all'azione del giusquiamo pare spetti anche al *giusquiamino resinoide* degli Americani.

Secondo SCHROFF, le dosi piccole e medie di giusquiamo producono una costante e progressiva diminuzione della frequenza di polso, la quale si effettua tanto più presto, quanto più grande è la dose adoprata. Dosi grandi rallentano dapprima prontamente il polso, per accrescerne di poi la frequenza al di là del normale. *Le pupille si dilatano pure per il giusquiamo*, lo si adopri internamente od esternamente, ma solo dopo le dosi maggiori, e talvolta la midriasi è preceduta da una miosi di breve durata. — Già piccole dosi producono obesità della testa, stanchezza generale, aridità delle labbra, della cavità bucco-faringea e della laringe, con diminuzione della secrezione salivale; dosi più grandi producono cefalea, vertigine, diminuzione della sensibilità, susurro negli orecchi, ambliopia, fotofobia, fiochezza, afonia o laloplegia, discataposi, diminuzione dell' odore, assopimento, sonnolenza e sonno profondo o coma vigile, e sogni spaventevoli, colla pelle asciutta inelastica e colla temperatura organica abbassata. SCHROFF vide in un caso nascere epistassi, diarrea e vomiturizioni nell'altro giorno, ed in un altro caso aumento della traspirazione cutanea. GREDING osservò dopo l'uso prolungato del giusquiamo forti metrorragie, forti sudori e particolari esantemi cutanei.

È evidente dal sopradetto che il giusquiamo, analogamente alla belladonna, spiega la sua influenza paralizzante sul sistema cerebro-spinale, sulle terminazioni periferiche dei nervi vaghi, sulle terminazioni dei nervi cutanei (per cui abolisce pure i riflessi), sulla mucosa bucco-faringea e laringea, e sulla pelle. *La più importante differenza* si riduce alla sua *minore azione sugli sfinteri*, specialmente sullo sfintere del retto, alla sua *maggiore azione ipnotica* ed al *minore eccitamento psichico*, in ispecie la mancanza dello stimolo al saltare, al ridere, insomma di qualunque esagerazione di movimenti. L'eccitabilità muscolare non viene alterata dalla giusquiamina, mentre la peristaltica intestinale viene paralizzata dalle dosi grandi. La temperatura viene aumentata dalle piccole dosi, diminuita dalle grandi. Nelle rane ne viene diminuita la frequenza delle respirazioni, mentre ne' mammiferi viene prima diminuita e poi accresciuta (LAURENT, HELLMANN e PREYER).

Anche gli avvelenamenti da giusquiamo decorrono similmente a quelli da belladonna, con delirii, accessi di mania furibonda, sonnolenza, sopore; più rare sono le convulsioni, il trismo, il riso sardonico, ecc.; WEPFER osservò in un caso un transitorio impazzimento. La morte avviene per paralisi del cuore o per apoplessia e nel cadavere si trova soverchiamente iperemico il cervello. La cura dell'avvelenamento è uguale a quella dell'avvelenamento per belladonna od atropina. L'aceto accresce i sintomi dell'avvelenamento ed è perciò controindicato (FERUSSAC, GIACOMINI).

La *giusquiamina* (*alcaloide*) fu sperimentata la prima volta da Reissinger che constatò la sua azione midriatica sugli animali già nel 1825. Secondo Schroff, agisce anch'essa analogamente alla atropina e daturina, ma *supera* queste se esternamente applicata sull'occhio per la sua *più intensa, più pronta, più durevole azione midriatica;* produce solo eccezionalmente un eritema della pelle, non eccita la motilità, non produce ordinariamente movimenti esagerati, ma anzi favorisce il riposo ed il sonno, non paralizza gli sfinteri del retto e della vescica. — Secondo Lemattre, invece, la giusquiamina avrebbe un'azione midriatica *inferiore* a quella dell'atropina e daturina; ma è possibile che queste differenze avute dagli sperimentatori siano dovute all'impiego di preparati di diversa purezza. Secondo Schroff, la giusquiamina è più ipnotica dell'atropina, mentre, secondo Fronmüller, promuove bensì il sonno, ma specialmente là dove causa dell'insonnio è la stizza di tosse. Le differenze notate da alcuni autori riguardo all'azione qualitativa tra atropina (daturina) e giusquiamina, sembrano dovute non solo all'impiego di preparati non perfettamente puri, ma anche alla suscettibilità individuale delle persone avvelenate o sottoposte allo sperimento (Husemann). È però da rilevarsi, che i conigli tollerano la giusquiamina molto meno bene che l'atropina, morendo dopo 30 centig. della prima in 24-48 ore con dispnea e midriasi. — La giusquiamina agisce molto bene non solo se presa internamente, ma anche applicata alle mucose, assorbita dalle quali può avvelenare, e specialmente anche dalla congiuntiva dell'occhio. La pelle non privata dell'epidermide sembra non assorbire nulla.

Il *giusquiamino* (*resinoide*) differisce nella sua azione dalla giusquiamina (alcaloide): portato sulla lingua, la paralizza, e produce il senso di freddo e torpore nella medesima. Nelle dosi maggiori dilata la pupilla, abolisce la facoltà della vista, produce laloplegia, disturba il tratto intestinale, e può uccidere sotto delirii o sopore, convulsioni o paralisi generale dei muscoli, tormini dolorosi e spasmodici e paralisi finale del cuore.

§ 609. — **Parte clinica.**

Nella *terapia* il giusquiamo si preferisce all'oppio in tutti i casi in cui si vuol evitare la stittichezza, l'acceleramento della circolazione, le congestioni polmonari, non che ogni eccitamento cerebrale, per cui lo si stima come un importante narcotico nella cura dei bambini, degli stittici, degli emorroidarii, delle donne sensibili, ecc., e nelle malattie del cuore e dei polmoni, per diminuire la tosse.

Internamente si adopera il giusquiamo:

1.° Sopratutto nelle *neuropatie propriamente dette*, così in quelle *centrali di origine cerebrale* con esaltamento ed insonnio, specialmente nelle *alienazioni mentali* (Störk, Fothergill, Michea) ed in tutti quei casi di *agripnia,* che resistono all'oppio, mentre talvolta cedono al giusquiamo; in varie *neuropatie di conducibilità,* come nell'*isterismo,* nella *catalessi,* nell'*eretismo nervoso,* nell'*ipocondriasi,* nella *corea*, (Störk,

Collin); in varie *neurosi di sensibilità,* come nelle *neuralgie* (Breiting, Chailli, Burdin, Meglin ed ultimamente Oulmont) e sopratutto in quelle forme che entrano con interessamento dell'occhio, con dilatazione delle pupille; nell'*epilessia* ed in altre *neuropatie di motilità*, dove però resta preferibile la morfina, come questa è sempre più efficace nelle neuralgie. Grande vantaggio asserisce d'averne avuto Oulmont nel *tremore mercuriale.*

2.° Nelle *affezioni nervose degli organi respiratori*, dunque nelle varie forme di *asma* e di *tosse spastica*, specialmente nella bronchite capillare, nel catarro cronico dei bronchi, nell'enfisema, nella pertosse, ecc., dove il giusquiamo giova diminuendo l'eccessiva sensibilità del nervo vago e mitigando quindi i fenomeni riflessi della tosse, della dispnea (Störk, Rosenstein, Hirtz). In questi casi Schroff preferisce il giusquiamo all'oppio.

3.° Nelle *neurosi delle vie orinarie*, per combatterne la sensibilità esagerata ed i risultanti fenomeni riflessi di spasmo, per cui può riuscire utile anche nella urocistite acuta, nella urolitiasi, nell' uretrite (specialmente della parte prostatica), nell'incontinenza delle orine, nella disuria ed iscuria.

4.° Nelle *neurosi degli organi genitali*, nella difficile mestruazione, nella gonorrea con forte dolore, nella parafimosi per favorire la riduzione (Chanel).

5.° Nelle *neurosi degli organi digerenti*, nelle gastralgie ed enteralgie (Dioskorides), nel gastrospasmo, nel tenesmo dell'ano, ecc., dove però l'oppio riesce più efficace. Chanel se ne servì per ridurre le ernie.

6.° Nel *meconismo cronico*, specialmente in quello dei fumatori di oppio (Christison), che col giusquiamo si possono disavvezzare dall'uso dell'oppio. Anche nell'*avvelenamento acuto da oppiati* il giusquiamo rende buoni servizii per il parziale antagonismo di esso come solanaceo coi preparati d'oppio.

7.° Nella *colica saturnina*, dove Stoll lo preferiva all'oppio e dove lo vanta molto anche Woltje.

8.° Come *ipnotico* in generale, nel quale senso Schroff e Fronmüller trovarono la giusquiamina preparata da Merck o da Buchner inferiore all'oppio di Smirne, ma superiore alle specie meno buone dell'oppio. Oltreciò, il giusquiamo è in proposito pericoloso per le grandi dosi necessarie a questo scopo.

9.° Come *profilattico dell'idrofobia*, secondo il così detto *metodo boemo*, al quale scopo però non giova naturalmente nulla.

Esternamente il giusquiamo si adopera 1.° come debole *anodino* ed *antispasmodico*, specialmente per *cataplasmi* (Troubine), nelle neuralgie, nei dolori cagionati da emorroidi infiammate, da neoplasmi maligni, ecc., nelle coliche intestinali, nelle contrazioni spastiche della vescica, dell'utero, ecc., od anche per *fumo*, specialmente nell'asma e nel male dei denti, dove però giova a nulla; — e 2.° come *midriatico*, instillato nell'occhio, là dove è indicata la dilatazione pupillare, che si ottiene meglio

colla giusquiamina che coll'atropina, benchè si preferisca generalmente quest'ultima.

La *giusquiamina* (alcaloide) si adoprò finora quasi esclusivamente come midriatico, e fu esternamente applicata nell'occhio (GULZ, HONOLD, REISSINGER). Il *giusquiamino* (resinoide) si usa in America specialmente come ipnotico ed anodino nelle neuralgie, coliche, asma, dolori sifilitici osteocopi e gotta, ecc., e si adopera internamente ed esternamente.

DOSE E MODO D'AMMINISTRAZIONE. — *Internamente* si dànno le *foglie* agli adulti a 5 20-25 centigrm. per dose, ed a 30-50 centigrm., fino ad 1 grm. al giorno, meglio in polvere che in pillole od in infusione; ai fanciulli se ne dànno 1-5 centigrm. per dose e 5-20 centigrm. al giorno. I *semi* si adoperano per gli adulti a 5-15 centigrm. per dose ed a 20-50 centigrm. al giorno in polvere, oppure a 50 centigrm. in emulsione al giorno; ai fanciulli d'ordinario non si prescrivono i semi. — *Esternamente* le foglie si usano per cataplasmi anodini emollienti, caldi umidi; per injezioni nella vescica o nella vagina (5-10 grm. in infusione sopra 200 grm. d'acqua); per clisteri in forma d'infusione (2 gram. per ogni clistere), per collirii (2-5 grm. in infusione sopra 100 grm. d'acqua), a scopo midriatico (2 grm. in infusione sopra 20 grm. di colatura), ecc. — Per fumare il giusquiamo si mettono poche foglie ($^1/_2$-2 grm) sul tabacco acceso di una pipa, oppure si fumano assieme a foglie di rosa, alle quali ultime si ricorre specialmente quando si tratta d'individui poco abituati al fumare, benchè in generale non si dovrebbe ai non fumatori prescrivere neppure la pipa di giusquiamo.

La *giusquiamina* (alcaloide) si può dare internamente a 1-2 milligrm. per dose in polvere (SCHROFF, FRONMÜLLER a scopo ipnotico); la si scioglie prima in poca acqua alcoolizzata e se ne lascia impregnare lo zucchero. Esternamente a scopo midriatico basta una soluzione di 1 p. di giusquiamina in 1000 p. di acqua distillata avvalorata di 10 p. di alcool (SCHROFF).

Il *giusquiamino* (resinoide) si dà internamente a 2-5 milligrm. per dose, ed esternamente in unguento a 20-50 centigrm. sopra 20 grm. di sugna.

§ 610. — Parte farmaceutica.

Le foglie ed i semi di giusquiamino provengono dall'*Hyoscyamus niger L.* (*Solanaceæ*), pianta comune in Europa. Le *foglie* sono ovate-oblunge, vischiose, vestite di peli molli, verdi-oscure; le superiori sono dentate, le inferiori abbracciano metà del fusto; tutte sono di un odore sopente disaggradevole e di sapore nauseoso mucilaginoso. I *semi* sono piccoli, reniformi, tondeggianti ed alquanto schiacciati, puntati, rugosi, di colore grigio-giallo, di debole odore sopente e di sapore amaro-oleoso, e superano per velenosità tre volte l'erba d'iosciamo dell'età di due anni, come questa supera l'erba del primo anno d'età (SCHROFF).

Il giusquiamo fornisce: 1.° La *giusquiamina* (*Hyoscyaminum*), un alcaloide cristallizzabile in aghi bianchi uniti a stella, od amorfo incoloro,

tenace, facilmente solubile in acqua, alcool ed etere, insolubile negli olii grassi; è chimicamente quasi identico all' atropina ed alla daturina, ma ne differisce per la sua solubilità nell'acqua; col jodo dà un precipitato bruno, coll'acido solforico concentrato si tinge in bruno, l'acido nitrico lo scioglie senza colore, gli alcali caustici lo distruggono. Si ottiene spremendo il succo recente della pianta, facendolo bollire e filtrandolo, aggiungendo al filtrato della calce, filtrando ancora ed aggiungendovi poi il carbonato di soda, trattando il liquido finalmente con etere e distillandolo. SONNENSCHEIN lo ricava dall'estratto di giusquiamo, trattandolo con fosfato-molibdenato di soda. Ma il preparato ottenuto in questi modi non è tanto puro quanto quello guadagnato col processo di GEIGER, o con quello di TILDEN. Trovasi in maggior copia ne'semi che nelle foglie. Secondo REICHHARDT e HÖHN, bollita con barite in soluzione acquosa, si scinde in *ioscina* (*Hyoscinum*) che è un alcaloide volatile, ed in *acido ioscinico* (*Acidum hyoscinicum*), che si comportano analogamente alla tropina ed all'acido tropico, non dilatando nessuno di loro la pupilla, mentre la ioscina divide colla giusquiamina (ed atropina) l'influenza sul cuore, sulla respirazione e sul sistema nervoso (HELLMANN e PREYER). — 2.° Il *giusquiamino* (*Resina Hyoscyami*), una sostanza resinoide, preparata nell'istituto chimico di New-York, una polvere bruno-verdognola, che però sembra più una specie di estratto, anzichè una sostanza chimica a sè. 3.° — Un *olio empireumatico* che si produce distillando le foglie a secco e che è molto narcotico (CLARUS).

La *farmacia* possiede:

I. L'*estratto di erba di giusquiamo* (*Extractum Herbæ Hyoscyami*), che si prepara spremendo il succo di 20 p. dell'erba fresca raccolta prima della fioritura, ed estraendo il residuo con 3 p. di acqua; dopo filtrato questo liquido si unisce al succo spremuto, e così uniti entrambi si condensano fino a 4. p. e si mescolano con 4 p. di alcool; dopo 24 ore si cola; il residuo delle foglie spremute si estrae ancora con 1 p. di alcool e si spreme di nuovo, e poi si uniscono questi liquidi e si evaporano fino alla consistenza di estratto; questo è bruno e si dà internamente a 2-15 centigrm. per dose in polvere, pillole, misture e linti, e fino ad 1 grm. al giorno. Esternamente lo si usa per colliri ($^1/_2$-1 grm. sopra 50 grm. d'acqua) ed unguenti per gli occhi ($^1/_2$-2 grm. sopra 10 grm. di sugna).

2.° *Estratto di giusquiamo secco* (*Extractum Hyosciami siccum*), che si ottiene mescolando il precedente preparato con parte uguale di destrina: serve per le prescrizioni in polvere.

3.° *Estratto di semi di giusquiamo* (*Extractum seminum Hyoscyami*), che si prepara dai semi di giusquiamo, spremendone dapprima l' olio grasso e digerendo il residuo con alcool; si dà a 1-10 centigrm per dose.

4.° *Massa pillolare di Meglin* (*Massa pilularis Meglini*), consistente di parti uguali di estratto di giusquiamo, ossido di zinco ed estratto di valeriana, ed usata a 2-5-10 centigrm. per volta.

5.° *Tintura di erba secca di giusquiamo* (*Tinctura Hyoscyami ex

herba siccata), che si ottiene macerando per otto giorni 1 p. di foglie di giusquiamo secche con 4 p. di alcool e 2 p. di acqua; è verde e si dà internamente a 10-30 gocce; si usò anche come midriatico per instillazione nell'occhio.

6.° *Tintura di succo recente di giusquiamo* (*Tinctura Hyoscyami e succo recente*), che si prepara mescolando parti uguali di alcool e di succo recentemente spremuto dalla pianta fresca; è verde brunognola, attiva e si dà a 5-10 gocce.

7.° *Tintura di semi di giusquiamo* (*Tinctura seminum Hyoscyami*), che si prepara macerando 1 p. di semi di giusquiamo in 6 p. d'alcool; è molto bruno-gialla e si dà a 10-20 gocce.

8.° *Olio di giusquiamino cotto* (*Oleum Hyoscyami coctum*), che si prepara facendo bollire per tre ore nel bagnomaria 1 p. di foglie di giusquiamino con 8 p. di olio d'ulive. È verde e si usa esternamente nelle neuralgie, nelle coliche, nei dolori delle giunture, di infiammazioni superficiali ecc., ma non giova a nulla.

9.° *Olio di semi di giusquiamo spremuto* (*Oleum seminum Hyoscyami expressum*); è un semplice olio grasso che si ottiene per spressione dai semi ed è privo di ogni azione narcotica.

10.° *Empiastro di giusquiamo* (*Emplastrum Hyoscyami*), preparato dall'estratto e dalla polvere di semi del giusquiamo, con olio, cera e terebentina; agisce più come empiastro resinoso in generale (pag. 291 del volume II) che come preparato di giusquiamo.

4. *Semi di lupino.*

Semina Lupini.

§ 611. — **Parte fisiologica.**

I semi di lupino, usati già da Dioskorides in forma di farina per accrescere l'appetito come rimedio amaricante e come antelmintico, non che per combattere alcune malattie della pelle, e raccomandati colle stesse indicazioni terapeutiche per l'uomo da Plinius e Celsus, ed in veterinaria fino dai tempi di Cato, ed adoperati ancora da noi ed in Egitto come cosmetico per ammorbidire la pelle delle signore, servono oggimai ancora come rimedio popolare, in forma di decozione, come *antectoparasitarii* (contro le pulci, i pidocchi e le piattole) e come *antelmintici* (in ispecie contro gli ossiuri, contro cui i lupini furono raccomandati in ispecie anche da Chirone, ed anche contro l'ascaride lumbricoide), e promettono di riuscire ugualmente potenti in agricoltura contro varii vermi ed insetti parasiti delle piante.

Ma questa loro azione i semi di lupino la devono alla loro eminente virtù tossica, già nota ad Averrhoe, secondo cui il seme di lupino è capace di uccidere, ed a Hoffmann, che raccomanda massima prudenza nell'uso interno dei lupini.

Geoffroy cita l'osservazione clinica da Paulli fatta sopra un ra-

gazzo decenne, che per un clistere di decozione di lupini, fatto a scopo vermicida, fu preso da dolori di ventre, difficoltà di respirazione, voce tremula, oscuramento della vista ed in fine cecità, i quali fenomeni si dileguarono però fortunatamente in seguito a clisteri evacuanti.

Ranieri Bellini riferisce quattro casi di avvelenamento per semi di lupino, venuti a sua conoscenza, tre dei quali per clistere prescritto da' medici coll'intenzione di liberare il retto dagli ossiuri, ed un quarto per uso interno, movente la sola ghiottoneria. Fortunatamente nessuno dei quattro avvelenati, mercè le cure sollecitamente apprestate dai dottori Tarugi, Raff. Levi, Bellini e Triglia, morì in seguito dell'avvelenamento.

In tutti e quattro i casi, pochi minuti dopo l'introduzione del decotto dei lupini, o dei lupini stessi non abbastanza per la ebollizione privati della sostanza velenosa, si osservarono debolezza di gambe, inappetenza, sbalordimento, bagliori e confusione di vista, *dilatazione delle pupille*, immobilità ed injezione degli occhi; nei casi più avanzati si osservarono anche amarezza nojosissima, asciuttezza della bocca e delle fauci, nausee, vomito infrenabile, afonia, senso di freddo interno, e freddo agli arti, aridità della pelle, scarsezza delle orine, stranguria, mancanza de' polsi delle radiali, anestesia, grave debolezza muscolare, generale stupore, insonnio, vertigine, susurro agli orecchi, deliquio. Breve, in tutti questi quattro avvelenati i medici curanti ebbero l'impressione di un avvelenamento avvenuto per belladonna od atropina.

Infatti, in tutti i casi finora osservati d'avvelenamento per lupini, come in tutti gli sperimenti fatti in proposito sugli animali, si osservarono i primi a comparire e gli ultimi a dileguarsi, precisamente come nell'avvelenamento da belladonna o da atropina, l'enorme midriasi ed i disturbi visivi, come appannamento, diplopia, e perfino cecità completa, non che l'aridità della pelle e delle mucose, le nausee ed i vomiti, spesso infrenabili, l'anestesia completa od incompleta, la debolezza muscolare, la tardità nel rispondere, lo stupore. Sovente, ma meno costantemente, si osserva anche nell'avvelenamento da lupini l'injezione dei globi oculari e la lucentezza degli occhi, che non mancano in quello da belladonna.

La frequenza delle respirazioni e delle contrazioni cardiache diminuisce nell'avvelenamento di lupini fin da principio (mentre dopo la belladonna suole al principio aumentare), come ne diminuisce pure la forza, per cui si fanno quindi subito rari, deboli e piccoli anche i polsi delle radiali. Ugualmente la temperatura fin da principio si abbassa obbjettivamente e se ne percepisce l'abbassamento anche subbjettivamente. I lupini lasciano pure le facoltà mentali integre, non producono nè allucinazioni, nè illusioni, nè delirio, nè sonnolenza come fa la belladonna, ma bensì al contrario insonnio; non si sono mai viste convulsioni dopo i lupini, nè sugli uomini ne sugli animali, mentre si osservano non di rado dopo la belladonna: l'avvelenamento da lupini è caratterizzato anzi dall'assoluto predominio dell'anestesia e del rilasciamento muscolare con grave senso di debolezza, specialmente negli arti inferiori, senza che però siano colpiti da paralisi gli sfinteri della vescica e del retto, e senza che si svi-

luppi quella paralisi vaso-motoria, che dopo la belladonna dà luogo ad eritemi scarlattiniformi. Negli animali si osservarono anche albuminuria e melituria (R. BELLINI).

L'avvelenamento imponente dura da 5 a 6 ore, poi i fenomeni diminuiscono, e le prime a tornare normali sono le contrazioni cardiache, le respirazioni e la temperatura: segno che il pericolo di collasso è superato — mentre le ultime a scomparire sono la midriasi e l'asciuttezza delle fauci e la debolezza muscolare. La guarigione suole avvenire in 24-36 ore: ma qualora dovesse seguire la morte, questa si avrebbe nelle prime ore dopo l'introduzione del veleno (1).

La morte avviene, come sembra, per paralisi del cuore e dei polmoni.

Negli animali avvelenati letalmente si trovarono iperemie delle arterie e delle vene, estese a tutti i visceri, specialmente alla superficie esterna degli emisferi cerebrali ed al pavimento del quarto ventricolo, non che nei polmoni. Nulla d'anormale si trovò nella sostanza grigia del cervello e del midollo spinale. Le cavità del cuore erano ripiene di sangue nero aggrumato; i globuli sanguigni sembravano normali, e certamente non avevano perduta, esposti all'aria, la facoltà d'assumere ossigeno.

I rimedii migliori contro l'avvelenamento sono senza dubbio l'aria corrente, le affusioni d'acqua fredda, e gli eccitanti, in ispecie il caffè nero amaro, forte e caldo, dato anche per enteroclisi, se l'infermo non deglutisse — ed in caso di grave pericolo anche la respirazione artificiale, anche mediante la tracheotomia ed insufflazione d'aria col mantice. S'intende che ne' casi di grave avvelenamento si suole ricorrere anche alla pompa gastrica, o se il veleno fu introdotto per il retto, alla pompa enterica, ma con poca probabilità di vantaggio, perchè il veleno de' lupini s'assorbe assai rapidamente: sì che dove questa pratica dovesse far perdere il tempo utile per eseguire la respirazione artificiale, sarebbe, secondo me, addirittura da condannarsi. R. BELLINI raccomanda anche l'acido tannico come buon antidoto, benchè non perfetto; invece la tintura di jodo, quella jodo-jodurata ed il joduro d'amido non furono trovati da AGNOLESI capaci di precipitare le sostanze velenose del lupino.

§ 612. — **Parte clinica.**

In *terapia* la decozione dei semi di lupino si adoprava internamente: 1.° come *rimedio amaro* e *tonico dello stomaco*, nei casi di indigestione e di catarro gastrico, e serviva a questo scopo fin dai tempi di DIOSKORIDES; — 2.° come *vermicida*, nell'*elmintiasi intestinale*, in ispecie contro gli *ossiuri*, contro i quali costituisce un *rimedio popolare nel*

(1) Chi cercasse maggiori dettagli e volesse conoscere gli sperimenti eseguiti sugli animali, consulti i lavori del disgraziato Prof. RANIERI BELLINI: « Dell'avvelenamento prodotto nell'uomo e nei bruti dalla decozione dei semi di lupino », nello Sperimentale 1875; — « Dell'avvelenamento prodotto dai semi del lupino, studiato clinicamente e giuridicamente », nella Rivista sperimentale di Freniatria e Medicina legale, Anno II.

Napoletano, e fu raccomandata anche da SEMMOLA e CHIRONE. Ma dopo il caso di avvelenamento per lupini registrato da GEOFFROY e dopo le sperienze di TARUGI, LEVI e TRIGLIA, colle quali si confermò aver avuto ragione AVERRHOES e HOFFMANN già anzi citati, non si può che esprimere il desiderio, che cessino presto di essere un rimedio popolare e si deve esortare i medici di tener molto a cuore la raccomandazione di massima prudenza nel servirsene, o meglio di non servirsene affatto, giacchè di amari ne abbiamo dei migliori e molto migliori, e punto pericolosi — e di vermicidi contro gli *ossiuri* non si sente grande bisogno, potendo bastare l'acqua fredda giornalmente due volte applicata colla clisopompa, o l'acqua con aceto, o l'acqua con acido tannico ed anche coll'acido fenico (per quest' ultimo però ugualmente prudenza!).

Siccome i lupini servono cotti anche di cibo ai poveri, bisognerebbe raccomandare, che non si mangiassero che dopo ben decolata l'acqua in cui sono stati cotti, perchè è questa, che scioglie ed esporta tutto il veleno ne' lupini contenuto.

Piuttosto utile può essere invece l'*uso esterno*: 1.º della *decozione de' lupini* come *antectoparassitaria* contro i *pidocchi* e contro le *piattole*, non che contro le *pulci*, per il quale scopo si impiegava fino dai tempi di CATO il censore, — e, prescindendo dalla pelle dell'uomo, anche contro le *cimici* e contro la *blatta;* — e 2.º l'uso esterno della *farina dei lupini* come *cosmetico* per ammorbidire e pulire la pelle delle mani, per il quale uso si impiega da noi ed in Egitto, non che per *cataplasmi emollienti.*

La *dose* per l'uso interno e per clistere, indicata da CHIRONE è di tenere cioè circa 70 grm. a digerire per 12 ore in un litro d'acqua fredda, e di farne quindi una bollitura fino alla riduzione del quarto, ed injettare il decotto nel retto. Nei casi in cui avvenne l'avvelenamento, questa dose era dai parenti stata di molto trasgredita.

§ 613. — **Parte farmaceutica.**

I semi di lupino provengono dal *Lupinus albus L* (*Leguminosæ*), pianta originaria del levante, coltivata da tempo antico nelle nostre campagne, perchè cotti bene da aver perduto tutto il sapore amaro, e poi salati, servono di cibo ai poveri in Egitto, in Italia ed in Francia, fin da tempo remoto (GALENOS, PLINIUS, ANT. TARGIONI). Si narra, che il celebre pittore greco PROTOGENES si sarebbe nutrito per sette anni di soli lupini (?).

I semi di lupino sono orbicolari compressi, di colore giallastro od azzurro, di sapore amarissimo, che perdono bene cotti nell'acqua.

Analizzati da FOURCROY per la prima volta, poi da CASSOLA e, nel 1870, da SIEWARDT, contengono, oltre saccaroso, sostanze proteiche, grasso, gomma, peptina, cellulosa, acqua, sali inorganici, soprattutto ancora una *sostanza amara,* la quale, molto disgustosa, è causa che molti animali rifiutano i lupini, per fortuna loro, ed è costituita da alcuni *alcaloidi velenosi* allo stato salino, fra cui si crede di aver riconosciuto alcaloidi

uguali a quelli derivanti dalla coniina del conio maculato, come la metilconiina, la conidrina, e la metilconidrina, la quale ultima sarebbe prevalente.

La *metilconidrina* (*Methylconhydrinum*), allo stato libero, è liquida, caustica per le mucose, più pesante dell'acqua e pochissimo solubile in questa, ma solubile in alcool ed etere; però cristallizza se evaporata la sua soluzione eterea, ed allora i suoi cristalli somigliano a quelli del solfato di soda e si fondono a 42° C. I suoi sali invece, amarissimi e non caustici, sono solubili nell'acqua ed insolubili nell'etere; il cloridrato di metilconidrina è cristallizzabile, il solfato amorfo.

Per rendere mangiabili i lupini senza pericolo d'avvelenamento, basta macerarli tre volte per 24 ore in acqua acidulata mercè l'acido cloridrico od acido solforico (all' 1 $^0/_0$), rinnovando ogni volta l'acqua acidulata.

§ 614. — **Altri narcotici midriatici.**

Menzioneremo brevemente ancora le seguenti droghe:

5. *Foglie di mandragora* (*Folia Mandragoræ*): agisce come la belladonna, ma è meno attiva di questa. Dicesi che si adoprò altra volta come mezzo anestetizzante e come afrodisiaco; ne fecero abuso i maghi antichi per ingannare i creduli colle allucinazioni che essa produce, e per confermarli nella fede ne'miracoli. Ora è completamente spostata dalla belladonna.

Proviene dall'*Atropa Mandragora L.* (*Solanaceæ*), pianta crescente nell'Europa meridionale. Le foglie sono grandi, lanceolate, le bacche gialle, polpose; la radice grossa e lunga e spesso biforcata fu paragonata alle cosce dell'uomo, onde prese i nomi di *anthropomorphon* e di *semihomo*.

6. *Corteccia di radice di Taft* o *di Scopolia mutica* (*Cortex radicis Taft*). Studiata da SCHROFF, si dimostrò di un'azione analoga a quella della belladonna, e piuttosto ancora superiore a questa per intensità. Secondo SCHROFF, la dose piccola sarebbe rappresentata da 5 milligrm. incirca della corteccia di radice di Taft polverizzata, e la dose media da 1 centigrm. incirca, la dose grande da 5-7 centigrammi. L'*estratto* di radice di Taft, che è cinque volte più forte, si dovrebbe dare in una dose cinque volte minore.

Proviene dalla *Scopolia mutica* (*Solanaceæ*), genere di pianta che si pone dai botanici fra il *Hyoscyamus* e la *Atropa;* cresce in Persia, e fu mandato di là da POLAK a SCHROFF.

7. *Foglie* e *semi di Tatula* (*Folia et Semina Tatulæ*). Agiscono come le foglie di stramonio o di belladonna, ma gioverebbero, secondo M' VEAGH, più come rimedio antispasmodico che come narcotico (?) e produrrebbero meno presto cefalea ed asciuttezza e stringimento delle

fauci. M'Veagh ebbe buoni risultati dall'uso interno della Tatula in un caso di bronchite cronica e specialmente vanta l'effetto palliativo del fumare le foglie ed i semi della tatula al principio degli accessi di asma, contro i quali non avesse giovato nulla il fumare lo stramonio.

Provengono dalla *Datura Tatula* (*Solanaceæ*), e, secondo Aldridge, contengono un alcaloide, acido tannico e parecchi cloruri. Se ne può preparare un *estratto acquoso* (*Extractum aquosum Tatulæ*), secondo M' Veagh, mediante la macerazione in acqua fredda che si dà a 2-10 centigrm. per dose: ed una *tintura* (*Tinctura Tatulæ*), che si dà a 20-40 gocce per volta.

Completamente superflue ci sembrano le seguenti droghe:

8. *Scopolia atropoide* (*Scopolia atropoides*), della famiglia delle *Solanaceæ*, contenente un alcaloide simile o forse identico all'atropina; si propose recentemente come surrogato della belladonna e del giusquiamo.

9. *Anisodo lurido* (*Anisodus luridus*), della famiglia delle *Solanaceæ;* contiene pure un alcaloide di azione analoga a quella dell'atropina e della giusquiamina.

Famiglia III. — Narcotici paralizzanti.

A. narcotici paralizzanti cianici.

1. *Acido cianidrico. Acido idrocianico.* *Acido prussico. Blausäure.*

Acidum hydrocyanicum s. cyanohydricum. Acidum borussicum. Acidum zooticum.

§ 615. — **Parte fisiologica e tossicologica.**

L'acido cianidrico che costituisce pure il principio attivo di tutte le altre droghe che verranno trattate come pertinenti alla famiglia dei narcotici paralizzanti cianici, è il veleno più ostile all'organismo animale, da cui viene rapidamente assorbito, e sul quale agisce quasi istantaneamente, sia preso per bocca, sia inalato o sia applicato sulle mucose accessibili (del naso, dell'uretra, della vagina, del retto), sulla congiuntiva, nel meato uditorio, sulla pelle. Uccide più presto della nicotina e della pseudoaconitina.

Introdotto nella *bocca*, si tradisce presto, anche allungato ed in tenuissima dose, per il suo sapore amaro particolare, identico a quello delle mandorle amare o dei noccioli di persica; produce inoltre un senso di prurito, di grattamento nelle fauci ed accresce la secrezione salivare. Più concentrato, desta una sensazione di punture sulla lingua e la paralizza in pochi istanti più o meno completamente, come pure paralizza i

muscoli della deglutizione (NUNNELEY). — Nello *stomaco* ed *intestino* diminuisce il moto peristaltico nelle piccole dosi (non però nelle solite dosi piccolissime in cui si adopera in medicina), e se è più concentrato, irrita in principio, ma per brevissimo tempo, la mucosa, e paralizza presto completamente la tonaca muscolare; produce quindi meteorismo che è in parte passivo, ma favorito dalla rapida trasformazione in vapore dell'acido liquido, si deve pure considerare in parte come dovuto alla distensione maggiore delle rilasciate o paralizzate pareti gastriche ed intestinali. — Dosi piccolissime sembrano favorevoli alla *digestione*, in quanto che promuovono l'attività della pepsina analogamente ad altri acidi, benchè in grado minore (OEHL). Sembra che in parte almeno l'acido cianidrico, se preso in piccole o non tossiche od almeno non letali dosi, possa decomporsi parzialmente nello stomaco, dando luogo alla formazione di acido formico (SCHAUENSTEIN). — La mucosa gastro-enterica assorbe l'acido cianidrico straordinariamente presto, così che dosi più grandi tanto per lo stomaco quanto per il retto, uccidono quasi di repente, il che vale sopratutto per i mammiferi ed uccelli, resistendo alla sua influenza maggiormente gli animali a sangue freddo. Bastando dosi relativamente piccolissime a paralizzare il sistema nervoso, si spiega la quasi istantanea azione venefica e letale dell'acido prussico mediante il suo assorbimento nel sangue, quando furono introdotte dosi un po' più grandi, o quando esso fu preso in uno stato di concentrazione maggiore. — Il vomito, la diarrea ed il tenesmo, qualora si osservano nell'avvelenamento, sono sintomi favorevoli alla speranza che l'individuo superi il veleno (NUNNELEY).

Anche la *congiuntiva* assorbe rapidamente e completamente l'acido cianidrico; applicato diluito al 2-3 $^0/_0$ non produce che il senso di leggera irritazione e di calore, con iperemia di breve durata (JAMES VOSE-SALOMON, NUNNELEY), con leggera dilatazione della pupilla. Acido cianidrico concentrato, *anidrico*, applicato sulla cornea produce una escara bianca che facilmente per mezzo di strofinazione si leva (JOBERT DE LAMBALLE), ed anche allungato (purchè non lo sia troppo) un opacamento della medesima.

Applicato sulla *pelle* non diminuisce la sensibilità cutanea nelle diluzioni officinali all'uno per mille, ma concentrato rende la pelle anestetica (ROBIQUET).

Il *sangue* stesso, facendo astrazione dall'odore di acido cianidrico che gli viene comunicato, non viene essenzialmente alterato nè dalle grandi, nè dalle piccole e per molto tempo ripetute dosi del medesimo (NUNNELEY); il suo colore più oscuro ed il suo stato più liquido, che si osservarono parecchie volte, ma non sempre, pajono piuttosto effetti secondarii anzichè primarii e diretti dell'avvelenamento. Altri trovarono al contrario che l'acido prussico coagula la fibrina e l'albumina del sangue.

L'ipotesi di LIEBIG che l'acido cianidrico avveleni sottraendo il ferro all'ematina, producendo cianuro di ferro, è contraddetta dal fatto che dosi molto minori di quelle che sarebbero necessarie a sottrarre il ferro a tanti globuli, uccidono rapidamente, e COZE confutò sperimentalmente

l'asserzione che i globuli rossi perdessero per l'acido cianidrico la facoltà di arrossarsi mercè l'ossigeno. Anche l' alterazione di forma dei globul sanguigni per questo veleno, sostenuta da PLATTNER, fu dimostrata falsa da MEYER. Del resto, l'acido cianidrico stesso, se preso in dosi non assolutamente letali, si decompone in gran parte e rapidamente nel sangue, dal che si spiega la breve durata della sua azione; le dosi più grandi uccidono prima che questa decomposizione possa aver luogo, e perciò HOPPE, EVERETT, RENNARD ed altri trovarono l'acido cianidrico inalterato nel sangue e nel cervello. — Non si può d'altra parte negare che l' acido cianidrico si combina chimicamente, al calore del sangue, coll'emoglobina ed ossiemoglobina (PREYER), e che l'ossigeno dell'aria non può ridurre questa combinazione all'emoglobina normale; probabilmente però non è il cianuro di emoglobina, che injettato nel sangue di cavie, queste uccide presto, ma l' acido cianidrico nuovamente sprigionato.

HOPPE-SEYLER e GAETHGENS constatarono una *notevole diminuzione dell'eliminazione d'acido carbonico dal sangue*, al principio dell'azione tossica; se l'avvelenato si salva, segue un aumento straordinario dell'ossidazione sanguigna.

Quanto alla *circolazione* del sangue, le piccole dosi terapeutiche producono talvolta un rallentamento delle contrazioni cardiache e del polso delle arterie, tal'altra volta, però, ne accrescono la frequenza, indebolendone la energia. Le dosi più grandi, che non uccidono repentinamente, accelerano dapprima il polso, per renderlo presto piccolissimo e debolissimo, e finalmente anche raro; secondo COZE, si contrarrebbero in principio anche le grandi arterie, e la prima azione del veleno consisterebbe appunto nello scacciare il sangue dalle piccole arterie nei capillari venosi, onde si spiegherebbe il livore della faccia; il cuore resterebbe contratto e duro anche dopo la morte e perciò resisterebbe alla putrefazione (COZE, NUNNELEY).

La *temperatura* che, secondo ZALESKY, diminuirebbe sempre e dipenderebbe dall'alterazione indotta nel sangue, non diminuisce dopo le piccole dosi, ciò che constatò anche FLEISCHER, e distintamente neppure dopo le dosi maggiori; le grandi dosi avvelenano così rapidamente, che l'organismo non ha tempo di raffreddarsi durante la vita, benchè si debba ammettere per questi casi la diminuzione rapida della calorificazione organica dopo le grandi dosi di acido cianidrico.

La *respirazione* nemmeno viene alterata dalle piccole dosi; anzi negli ammalati di pneumopatie diventa spesso più libera per la diminuita sensibilità; le grandi dosi, invece, paralizzano i muscoli respiratorii e perciò accelerano dapprima la respirazione e la rendono sempre più superficiale, più incompleta, e poi la rendono più rara e più profonda, finchè la medesima si arresti completamente. Il fiato ha l' odore dell' acido cianidrico, il quale viene in parte eliminato rapidamente dall' organismo in istato inalterato mediante i polmoni.

Gli *organi uro-genitali* resistono per molto tempo alla paralisi; l'orina si emette normalmente, anzi, secondo ALBERS, piuttosto in maggiore quantità; ne' casi di malattia si osservò una diminuzione dei fe-

nomeni neuralgici e spastici della vescica. Nelle orine l'acido cianidrico non fu ritrovato finora con certezza.

L'azione più importante e più spiccante dell'acido cianidrico è quella sul *sistema nervoso*, che risente l'azione paralizzante del medesimo in tutte le sue porzioni.

Il *cervello* soffre molto e forse principalmente; vi hanno delle vertigini, la pupilla si dilata, tutti i sensi restano più o meno assopiti, e la coscienza di sè è obnubilata, ed allorquando l'azione del veleno era molto intensa, completamente abolita. L'avvelenato non sente e non può più volere in un'epoca in cui sono possibili ancora i movimenti riflessi, in cui per esempio l'irritazione della congiuntiva produce ancora l'ammiccare della palpebra. Non è vero quindi che gli avvelenati sono ancora capaci di un impulso volontario, il quale resti inefficace solo per la paralisi motoria della periferia, e che la coscienza di sè soffre meno della sensibilità e motilità generale, come si dice dai più. I *nervi sensitivi* vengono anestetizzati, specialmente se erano in preda ad un eccitamento dolorifico, ed in questo modo vengono mitigati anche i fenomeni riflessi. Sopratutto vengono attutite le sensazioni anormali degli organi respiratorii e viene diminuita la dispnea, la tosse, lo spasmo dei bronchi, ecc.; anche gli spasmi riflessi del tratto gastro-enterico e della vescica ne vengono ammansati.

Nel dominio de' *nervi motorii* si osservano dopo le dosi grandi, convulsioni seguite da paralisi, e dopo le dosi grandissime ha subito luogo una paralisi generale istantanea che è seguita dalla morte, senza precesse convulsioni. Dosi venefiche che però non uccidono all'istante, producono dapprima una generale debolezza muscolare; l'avvelenato vacilla, non combina e non coordina i movimenti, non sorregge la testa che cade indietro seguendo il proprio peso, e non tiene chiusa la bocca, rilasciandosi i muscoli della mascella inferiore; la paralisi può crescere rapidamente in intensità, rendersi generale e condurre alla morte direttamente, ed entro pochi minuti o perfino entro pochi secondi (*forma apoplettica*), come io vidi in parecchi esperimenti istituiti da me stesso sopra varii animali: oppure è interrotta da accessi di convulsioni ora cloniche, ora toniche, talvolta molto violente, che possono precedere la morte (*forma tetanica*) e le quali sono, senza dubbio, di origine secondaria e dipendono dall'anemia arteriosa del midollo spinale per mancante afflusso di sangue, giacchè durante la medesima il cuore si ferma contratto ed il polso manca (CANTANI). Finalmente diventano completamente impossibili anche i *fenomeni riflessi*, che però sembrano estinguersi più presto nella rana (CAYRADE), che nell'uomo. Subito dopo la morte i nervi motorii non hanno ancora perduta la loro eccitabilità colla elettricità (HERTWIG).

I *nervi sensitivi* perdono nell'avvelenato, secondo O. FUNKE, la loro reazione alla corrente elettrica, mentre, secondo VALENTIN, non viene alterata la loro sensibilità alla corrente.

Secondo KRAEMER, l'acido cianidrico paralizza il movimento degli spermatozoi.

Nell'*avvelenamento da acido cianidrico* la più frequente è la forma *apoplettica:* l'avvelenato dopo una dose grande letale cade repentinamente in terra, privo di sensi, nel mentre inghiottisce il veleno, o pochi secondi dopo: vi hanno subito le convulsioni e la paralisi, e la respirazione rara, con lunghi intervalli, qualche volta stertorosa.

Nella forma *protratta* Orfila distingue *tre stadii* per i casi in cui la morte non avviene troppo rapidamente. Nel *primo stadio,* lo *stadio asmatico,* si avrebbe sempre respirazione stertorosa, oppressione al petto, cardiopalmo, prominenza dei globi oculari, polsi rari, nausea, senso di peso e talvolta dolore all'occipite, vertigine, confusione delle idee e grave prostrazione muscolare. In questo stadio si può avere la guarigione dell'avvelenato, ma se questo non migliora, entra nel *secondo stadio,* lo *stadio delle convulsioni,* nel quale l'avvelenato di solito cade in terra, con perdita della coscienza, completa cessazione delle facoltà mentali, midriasi, anestesia della pelle, rilasciamento di tutti i muscoli, cute fredda, sudore freddo, polso frequente quasi impalpabile, scappamento dell'orina e delle feci, e *convulsioni, cloniche* ne' masseteri e muscoli della nuca, e *toniche* nelle estremità. Se l'avvelenato non si salva in questo stadio, egli entra nel *terzo stadio, lo stadio asfittico* o *paralitico,* con grave coma, paralisi generale, gocciolamento della saliva dalla bocca, ed indebolimento progressivo dei polsi e della respirazione, la quale scena viene chiusa dalla morte.

Nei casi in cui la vita non si estingue, la coscienza di sè ritorna più presto, benchè rimanga più a lungo obnubilata, segue a ripristinarsi l'attività riflessa, seguono i movimenti volontarii ed è l'ultima a riaversi la sensibilità; tiene dietro per più lungo tempo una notevole cefalea, oppure, come avviene più spesso, un senso molestissimo di vuotezza e peso al capo con sonnolenza e grande debolezza muscolare, che si dissipa solo dopo qualche giorno. È interessante l'andamento incerto ed incoordinato, quando l'avvelenato comincia a riprendere il suo dominio sui muscoli; negli animali da me avvelenati con dosi relativamente grandi ma non letali, io osservai regolarmente questo fenomeno, che dà l'impressione dell'ubbriachezza e dipende da ciò, che l'impulso della volontà torna bensì a comunicarsi ai nervi motorii della periferia (oppure ai muscoli?), ma è ancora debole ed incapace di produrre un effetto energico e completo, specialmente riguardo a' movimenti combinati di intieri gruppi muscolari.

Ne' casi poi in cui avviene la morte, il cadavere presenta, secondo Nunneley e Coze, il ventricolo sinistro del cuore di solito contratto, ed il destro dilatato e pieno di sangue, al pari degli atrii, delle vene coronarie, delle vene cave, e delle arterie e vene polmonari (Nunneley); il sangue è rosso-chiaro (Bernard) e sempre di forte odore di acido cianidrico (Schroff); secondo Hoppe-Seyler, l'esame collo spettro non dà risultati, ma l'acido cianidrico *non* distrugge l'ematina. e non impedisce la produzione di cristalli dal sangue disciolto, ed i cristalli contengono l'acido cianidrico chimicamente combinato; la soluzione acquosa dei cristalli mostra le striscie d'assorbimento della ossiemoglobina. I polmoni sono di solito avvizziti; il cervello ed il midollo spinale privi di sangue,

invece i seni venosi distesi da sangue (Nunneley e Coze). — Secondo Hasselt, il cuore sarebbe invece sempre ed eccessivamente dilatato in tutte le sue parti. — Il cadavere dell'avvelenato diventa rigido (Van-Hasselt, Maschka); solo i muscoli imbevuti di acido cianidrico per essere stati in esso tuffati, non lo diventano. La pelle e le unghie sono spiccatamente livide.

Come adoprato internamente, così l'acido cianidrico avvelena anche, se applicato esternamente; portato sulla congiuntiva, produce subito dilatazione pupillare e più tardi può pure uccidere per il suo assorbimento nel sangue, come io stesso vidi sulle colombe e su altri uccelli, non che su conigli; portato su un nervo sensitivo denudato, produce un momentaneo dolore con consecutiva anestesia; portato su una mucosa, anestetizza e paralizza dapprima localmente, poi dopo assorbito, può produrre un avvelenamento generale; inalato in forma di vapore dai polmoni, uccide assai prontamente e lascia i polmoni ricchi di sangue, rossi di scarlatto ed enfisematici (Nunneley); portato su una ferita, arrossa il sangue e coagula l'albumina (Coze). Portato sulla pelle ad epidermide illesa, agisce molto più lentamente, ma avvelena pure, e probabilmente viene direttamente assorbito, benchè si potrebbe in proposito sostenere che agisca solo per il non evitato ingresso nei polmoni. Secondo Coullon e Preyer, i *nervi motorii* della rana, che dopo l'avvelenamento per bocca vengono paralizzati tardi, sono invece, se bagnati direttamente con acido cloridrico, subito paralizzati, e, secondo V. Kiedrowski, lo sono tanto più presto quanto più distanti dai centri e dal cuore. Più presto ancora vengono paralizzati dal contatto diretto coll'acido cianidrico i *muscoli* (Stannius), che perdono anche la capacità d'irrigidire dopo morte (Kölliker), ma si comportano normalmente alla corrente elettrica riguardo a forza e direzione della medesima (Du Bois-Reymond), ciò che vale anche per il *muscolo cardiaco* (Krimer, Preyer). Dagli sperimenti di Stannius risulta, che nella coscia amputata di una rana, il cui nervo crurale fu immerso in acido cianidrico, la corrente elettrica applicata su questo nervo produce per tre ore ancora contrazioni dei muscoli conservati della coscia, mentre se tutta la coscia fu immersa nell'acido cianidrico, non vi ha più contrazione dopo soli setti minuti.

È importante la quistione, in qual modo l'acido cianidrico avveleni, e quali siano gli organi più colpiti e primieramente affetti. Sopratutto bisogna tenere per fermo che l'avvelenamento generale è dovuto all'assorbimento pronto dell'acido cianidrico nel sangue, alla sua rapida diffusione in tutto il circolo ed alla sua facoltà di produrre tanti effetti in tenuissima dose: queste sono le ragioni dell'azione così intensa e quasi istantanea di questo veleno. Le convulsioni che talvolta avvengono prima della morte, e la conservazione dell'attività riflessa, dimostrano che la paralisi non interessa principalmente e primariamente i nervi periferici, ma bensì i centri nervosi. E certamente il fatto poi che i fenomeni primi e più costanti sono quelli che ci offrono i polmoni, e che la sen-

sibilità ed i movimenti volontarii assieme alla coscienza sono aboliti, mentre continuano i movimenti riflessi e si hanno ancora convulsioni, dimostra che i grandi centri nervosi, cervello e midollo allungato (e più tardi anche il midollo spinale) sono paralizzati prima e più intensamente dei nervi periferici, quando si tratta di avvelenamento *generale*. Kölliker vuole aver provato anche sperimentalmente, almeno per le rane, che l'organo primieramente paralizzato è il *cervello*, cui seguirebbe il *midollo spinale;* gli ultimi sarebbero i *nervi motorii*, nei tronchi dei quali la paralisi progredirebbe dal centro verso la periferia. Böhm dimostrò poi, che dall'acido cianidrico vengono veramente paralizzati i centri nervosi dopo pregresso brevissimo eccitamento. Preyer ammetteva che l'acido cianidrico influisca specialmente sul *pneumogastrico:* ma i disturbi della respirazione e circolazione che vengono provocati da questo veleno, non dipendono punto, secondo Böhm e Knie, da un'influenza sui vaghi. La recisione dei vaghi non diminuisce nè ritarda l'effetto mortale delle dosi letali, come asserivano Gazan e Preyer, e l'irritazione centripetale dei vaghi durante le tregue respiratorie è senza effetto. L'acido cianidrico *non è un veleno del cuore*, come credeva Traube, e la morte dopo le grandi dosi letali *non avviene per paralisi del cuore stesso,* come affermava Preyer, *ma per paralisi del centro vasomotorio*, dopo pregresso brevissimo eccitamento del medesimo, ed il progressivo rallentamento de' polsi è conseguenza soltanto della *diminuzione della pressione sanguigna*, precessa da breve aumento della medesima (Böhm, Knie). La *morte* degli avvelenati da acido cianidrico *avviene sempre per asfissia.*

D'altro canto, l'acido cianidrico *localmente* applicato e quindi assorbito per endosmosi e diffondentesi prima nella vicinanza della località d'applicazione e venendo quindi primieramente a contatto colle ramificazioni nervee locali, agisce in primo luogo e sopratutto su queste: anestetizza dunque e paralizza dapprima localmente e solo più tardi generalmente, dopo diffuso nel circolo intiero, quando per mezzo di queste agisce ugualmente anche sui centri nervosi, e più particolarmente sul centro respiratorio, e su quello vasomotorio.

La rapidità dell'azione, la pronta *morte per asfissia*, secondo Preyer, dipenderebbe in parte dalla già sopracitata combinazione della emoglobina ridotta e della ossiemoglobina coll'acido cianidrico, il cui prodotto non si potrebbe ritrasformare in ossiemoglobina, nè ozonizzare l'ossigeno atmosferico; in parte dipenderebbe dalla paralisi del centro respiratorio. — Bergmann ammise la paralisi primaria del cuore, perchè l'injezione nella vena giugulare ucciderebbe più presto di quella nella carotide, gli animali sottoposti allo sperimento, ma questo fatto non basta a formulare una legge. L'injezione nella giugulare doveva, secondo Preyer, produrre anche uno spasmo inspiratorio, ma, secondo Böhm, questa injezione produrrebbe spasmo espiratorio, come nell'irritazione del laringeo superiore.

L'acido cianidrico è un *veleno assoluto* per l'organismo animale, in quanto che, preso nell'unità di tempo in una certa quantità, avvelena ed uccide sicuramente, lo si sia preso concentrato oppure allungato.

Sono caratteristiche per esso la *piccolissima dose tossica*, la *straordinaria rapidità* e la notoria *transitorietà della sua azione*. La minima dose tossica letale dell'acido cianidrico puro si è trovata di 2 centigrm. presi in una volta sola (HICKS, TAYLOR, GEOGHEGAN); si osservarono però anche dei casi in cui dopo 5-8 centigrm. (BISHOP), dopo 9 centig. (CHRISTISON) e perfino 14 centigram. (BURMANN) si ottenne ancora la guarigione. La grande transitorietà della sua azione è un inconveniente che non permette si generalizzasse l'uso di questo mezzo nella terapia, neppure là dove potrebbe essere indicato sintomaticamente, quand'anche si volesse far astrazione dal pericolo e dall'incertezza della sua azione in tutti i casi. — La rapidità dell'azione, in minima dose in ispecie, si invocava per molto tempo in appoggio della supposta azione dinamica dei veleni; l'acido cianidrico non la divide che colla nicotina, pseudaconitina e coniina, che gli stanno vicine in proposito, ma non lo raggiungono completamente. L'avvezzamento all'acido cianidrico non si può negare, perchè per ottenere gli stessi effetti, bisogna più tardi accrescere alquanto le dosi; al contrario non sembra che esso possa agire cumulativamente. — Non tutti gli organismi poi risentono ugualmente le dosi piccole: gli uni non hanno, per esempio, nessun vantaggio da una dose terapeutica che in altri può già provocare spiacevoli inconvenienti ed appunto per questa incertezza della sua azione non ha mai potuto diventare un rimedio molto usato, astrazione fatta da quelle piccole dosi che non hanno quasi altro effetto che quello del sapore. SAVORY mostrò con molti sperimenti che l'acido cianidrico non agisce sempre ugualmente neppure se applicato sulla stessa località, ed io potei ciò confermare.

Come *antidoti* dell'avvelenamento da acido cianidrico si vantarono per ragioni puramente immaginarie il cloro, l'ammoniaca (DUPUY), la trementina, il nitrato d'argento, l'antidoto di DUFLOS (idrato di solfuro ferroso con magnesia), il carbonato ferroso-ferrico di T. e H. SMITH (da prepararsi ogni volta al momento, per cui arriverà certamente tardi nei casi veramente letali), l'acqua di calce, il caffè nero bollente; ma pur troppo tutti questi rimedii non possono giovare contro un avvelenamento che influisce così rapidamente e così perniciosamente sugli organi più indispensabili alla vita. I migliori mezzi sono assolutamente l'*emetico* energico ed associato a qualche forte *eccitante acre* (per es. all'olio etereo di senape allungato con molto alcool, ed anche, secondo THÉNARD, all'etere solforico), e le *docce fredde*, applicate da una considerevole altezza sul petto del paziente ed all'*aria aperta*, possibilmente in una forte corrente di vento, perchè in questo modo si può, fino ad un certo punto almeno, soddisfare alla indicazione più urgente di favorire l'eliminazione dell'acido cianidrico per i polmoni, e di sostenere la respirazione, finchè si sia possibilmente decomposto tutto il resto nel sangue. Corrispondentemente BRODIE e PEREIRA raccomandano la *respirazione artificiale*, e precisamente sotto questo punto di vista teorico io raccomando anche la *tracheotomia colla respirazione artificiale mercè il mantice*, con contem-

poraneo salasso e *trasfusione del sangue* per rimpiazzare il sangue guasto, che ne' casi non istantaneamente letali mi pare il mezzo migliore, se non unico, che possa sostenere la vita fino alla scomparsa totale del veleno dall'economia animale. Forse anche la *ipodermoclisi salata calda* potrebbe qui recare qualche vantaggio. — Il solo *salasso* raccomandato da LONSDALE non può che peggiorare le condizioni dell'infermo. — PREYER propose per viste sue teoriche (ma poi non confermate in pratica) l'*atropina* come antidoto dinamico: ma questa diede praticamente cattivi risultati (BÖHM), come era da aspettarsi.

Si attribuisce fin dai tempi di EMMERT (1803) all'acido cianidrico anche un'*azione antisettica*, la quale non è del tutto innegabile (HUSEMANN), ma certamente non basta ad impedire la putrefazione rapida degli avvelenati.

§ 616. — Parte clinica.

In terapia l'acido cianidrico si adopera assai di rado e sempre molto diluito. Piuttosto si prescrivono in sua vece l'acqua di lauroceraso od altri rimedii cianici che sono attivi solamente per il loro contenuto di acido prussico, per cui quello che diremo intorno all'uso dell'acido cianidrico nelle varie malattie, vale ugualmente, ed anzi maggiormente, per i preparati cianici più adoprati in pratica, e specialmente per l'acqua di *lauroceraso* e per il *cianuro di potassio*.

Si credeva prima che l'acido cianidrico fosse il più potente *antiflogistico*, ma non è. RASORI e la sua scuola ne fecero grande vanto contro la *pneumonite* e contro altre infiammazioni acute; ma a torto, giacchè paralizzando non si vince la flogosi. TROUSSEAU dice molto bene, appoggiandosi su un lavoro di BECQUEREL e sugli sperimenti di ANDRAL, che l'acido cianidrico è più spesso pericoloso, quasi sempre inutile e rarissime volte (io avrei detto *mai*) curativo.

Internamente si somministra da molti oggi ancora l'acido cianidrico od un altro preparato attivo per esso:

1.° In varie *malattie dolorose o spastiche del tratto gastro-enterico*, specialmente nella *gastralgia* ed *enteralgia*, nel *gastrospasmo* ed *enterospasmo*, nella *colica flatulenta*, ecc. Di particolare utilità è talvolta l'acido cianidrico in quei casi di *vomito nervoso* ostinato, in cui nessun altro rimedio vince la intolleranza dello stomaco contro qualunque cibo, onde la nutrizione dell'ammalato viene deteriorata: in questi casi i preparati cianici somministrati cautamente in dose crescente possono giovare più dell'oppio, della coca, dell'ammoniaca, degli olii eterei, ecc. Anche HUSEMANN loda l'acido cianidrico nella *gastralgia nervosa*. Secondo CLARUS, esso è pure utile nei *catarri secondarii* uniti ad altre gastropatie od enteropatie, non che nella così detta *gastrite acutissima*, dove lo stomaco non suole tollerare una goccia di acqua nè di altro narcotico, e dove *dopo finiti* (?) gli sforzi maggiori del vomito ed il dolore più violento, l'acido cianidrico gioverebbe meglio degli oppiati (?); io avverto però che nella *gastrite tossica* da indigestione di acidi caustici, specialmente

acido solforico, la morfina sola oppure unita all'acqua di lauroceraso mi giovò molto meglio di quest'ultima sola. — Nel *cholera sporadico* ed *asiatico* si vantò pure l'oppio accompagnato dall'acido cianidrico (o dall'acqua di lauroceraso), ma quest'ultimo può favorire la paralisi intestinale senza diminuire la secrezione intestinale, e perciò mi pare più nocivo che utile. Nella *dissenteria* la radice di colombo con oppio (alternata con calomelano) è di gran lunga preferibile all'acido cianidrico, che giova al più palliativamente contro il molesto tenesmo. Contro la semplice *dispepsia*, sia catarrale o nervosa, l'acido cianidrico non giova certamente, non ostante le raccomandazioni di ELLIOTSON.

2.° In varie *malattie del cuore con cardiopalmo* (BRERA, HEINCKEN, MACLEOD). Credo l'acido cianidrico *possibilmente* utile solo nel *cardiopalmo nervoso*, ed all'incontro nocivo in tutte le altre forme, in cui il cardiopalmo non proviene da un eccitamento straordinario del cuore, ma entra con incompleto vuotamento dei ventricoli ed è dovuto alla mancanza della compensazione necessaria ed all'indebolimento del muscolo cardiaco. Si credette indicato l'acido cianidrico specialmente nell'*ipertrofia del cuore* (HAKE) e nei *vizii organici delle valvole*. Ma l'ipertrofia vera del cuore non produce mai cardiopalmo, vale a dire, non ostante un impulso non di rado scuotente il torace, l'ammalato non ha, senza contemporanea ipercinesi del cuore e cardiopalmo nervoso, mai la sensazione molesta delle palpitazioni, che ha la donna clorotica col cuore floscio mal nutrito o l'uomo marantico col miocardio degenerato in adipe; quello che i medici di solito chiamano ipertrofia del cuore, è in realtà sempre un'ipertrofia spuria, vale a dire, un' *ipotrofia* con parziale ipertrofia. Anche ne' vizii valvolari le palpitazioni non si avvertono dall'infermo che quando il miocardio è diventato insufficiente a compensare il vizio, e quando l'ipertrofia vera del ventricolo rispettivo che prima lo compensava, comincia a passare nella così detta ipertrofia spuria, ossia degenerazione adiposa. Per queste ragioni, se potrà essere utile in questi casi la digitale, non potrà giovare l'acido cianidrico o l'acqua di lauroceraso, spingendone la dose fino all'effetto debilitante sul cuore, ed è a tenersi conto della sperienza di TAYLOR che precisamente nelle cardiopatie anche le piccole dosi di acido cianidrico, ripetute, portano facilmente un pericoloso avvelenamento. Con ciò non voglio aver detto che tal rara volta l'acido cianidrico, non possa in pratica giovare anche nei vizii valvolari, perchè talvolta anche quì ha luogo una complicazione con un *sovraeccitamento nervoso* del cuore, da cui può dipendere per gran parte il cardiopalmo che tormenta l'infermo.

3.° In varie *malattie degli organi respiratorii*, dove si tratta di grave dispnea, di prurito eccitante la tosse, di tosse spastica (FONTANEILLES, GRANVILLE, HEINCKEN, HEYWARD), di pertosse (KRIMER, WEST), di spasmo della glottide, di spasmo riflesso dei bronchi e quindi anche di forme di asma (GRANVILLE), di angina di petto, ecc. Con questo intento l'acido cianidrico fu usato ne'catarri acuti e cronici dei bronchi, nell'enfisema, nella tubercolosi, nel pneumotorace, ecc., e perfino nella pneumonite e pleurite (MANZONI, BORDA, BRERA) dove però io lo credo

piuttosto nocivo, specialmente quando è necessario sostenere le forze espettoranti. Che cosa si deve dire, quando si sente essere stato spacciato l'acido cianidrico perfino per un mezzo che guarisca la tisi polmonare caseosa, come fu fatto da MAGENDIE, MANZONI e GRANVILLE? Non si vuole con ciò negare, che l'acido cianidrico giova spesso nella tisi contro la stizza della tosse.

4.° Nelle *malattie degli organi urogenitali*, che entrano con dolore e spasmo, come nella *urocistite acuta del collo vescicale*, con cistospasmo, tenesmo al mitto ecc. quali fenomeni riflessi del dolore, non che nella *gonorrea acuta* e così via, dove, secondo CLARUS, se ne avrebbero ottimi risultati, ai quali io però non posso prestar fede.

5.° Contro la *scrofolosi* dove non se ne ricava nulla affatto.

6.° Contro gli *elminti dell'intestino*, specialmente gli *ascaridi* (BREKA), contro i quali però possediamo in ogni caso mezzi più sicuri e meno pericolosi, tanto più che piccole dosi di acqua di lauroceraso in questi casi non giovano affatto, e quelle maggiori che si richiedono, sono abbastanza grandi da uccidere l'oste prima dell'ospite.

7.° Contro il *dolore dei carcinomi* (FRICK), dove preferisco assolutamente gli oppiati, e specialmente la morfina, dove occorre anche per injezione ipodermica. — Altre volte si disse perfino che l'acido cianidrico *guarisce* i cancri: così BRERA e BERNDT, ma ognuno capisce, quanta poca fede si possa prestare a tali asserzioni.

8.° Contro le varie *neuralgie*, in ispecie la *sciatica* o la *prosopalgia* (neuralgia del trigemino), contro le quali giova assai poco, ed in ogni caso molto meno degli oppiati.

9.° Contro la *mania*, specialmente la *puerperale* (LEOD), ed altre *alienazioni mentali* con esaltamento (BOULAND), dove talvolta giova forse come mezzo sintomatico e si può usare quando non è tollerato l'oppio o non produce effetto.

10.° Contro la *epilessia* (FERRUS), il *tetano* (BEGIN, STRAMBIO, RESTELLI), l'*idrofobia* (nella quale si tollerano, secondo MAGENDIE, dosi relativamente maggiori) ed altre *convulsioni generali*, contro cui non vale nulla.

11.° Come *mezzo ipnotico* (BOULAND), al quale scopo vale di certo assai meno dell'oppio.

12.° Come *antidoto dell'antiarina* o dell'*upas antiar*, il cui effetto di tetanizzare il cuore nella sistole verrebbe combattuto (?) dall' effetto paralizzante dell'acido cianidrico o de'suoi preparati (NEUFELD).

Esternamente l'acido cianidrico (o per esso l'acqua di lauroceraso) si usò con qualche vantaggio: 1.° contro i *pidocchi* e le *piattole*, in forma di unguento e per lozioni (DEUTSCH); 2.° nelle *ottalmie acute* e *croniche* con *dolore* e *fotofobia*, per collirii, specialmente nella *blefarobiennorea* (JÜNGKEN) e nel *blefarospasmo*, nelle quali malattie oggi ognuno preferisce l'atropina. — Meno utile esso riesce: 3.° contro il *prurito degli esantemi* (THOMPSON), specialmente agli organi sessuali (SCHNEIDER CLARUS); e nulla affatto esso giova: 4.° contro il *dolore del carcinoma*

dell'utero per injezioni, e della *mammella*, delle *labbra*, ecc. per fomentazioni; 5.° contro il *prurito della vagina* nel *vaginismo* e nella *ninfomania* per injezioni; 6.° contro il *tenesmo* della dissenteria per clisteri; 7.° contro le *neuralgie* per fomentazioni, per unzioni o per injezioni sottocutanee. Pericolose assolutamente e di nessun vantaggio reale sono: 8.° le *inalazioni* di acido cianidrico nelle *malattie polmonari* e *cardiache* con dispnea e tosse o con cardiopalmo, secondo il metodo di HAKE che ne fece uso nella cosìdetta ipertrofia spuria del cuore.

Controindicato è l'uso dell'acido cianidrico, e specialmente quello interno, in tutti i casi di minacciante dissoluzione del sangue (infezioni acute, come tifo, morbillo, scarlattina, vajuolo, piemia, ecc.) e di adinamia del cuore (pneumonite adinamica, ecc.), ne' quali casi esso favorirebbe la paralisi cardiaca.

DOSE. — L'acido cianidrico *puro* non si può prescrivere, perchè una sola goccia di esso avvelena. Le farmacopee prescrivono perciò sempre un acido cianidrico allungato (meglio con spirito di vino che con acqua), ma questo ne' varii paesi è di diversa forza e perciò ne varia molto anche la dose. In Italia è meglio non ordinarlo mai, perchè non avendoci finora il governo regalato un codice farmaceutico, non si può sapere a quale formola si attengano i varii farmacisti. Dell'acido cianidrico francese, che contiene 7 % di acido cianidrico puro, non si dovrebbero dare internamente che due-tre volte al giorno 1-2 centigrm.; e di quello prussiano, austriaco, sassone, olandese, inglese, irlandese ed americano che ne contengono 2 % soltanto, 2-5 centigrm. in spirito di vino meglio che in acqua distillata od in misture, nelle quali facilmente si decompone. — *Esternamente* si dà quello di 2 % per unzioni, a 10 gocce sopra 5 grm. di glicerina, in collirii a 2-5 sopra 5 grm. di acqua, per injezioni a 10 gocce sopra 100-200 grm. d'acqua. HAKE usò per le inalazioni la dose di 5-10 gocce sopra 200 grm. di acqua bollente i cui vapori s'inspiravano. — BOULAND che adoprò l'acido cianidrico anche per injezioni sottocutanee, determinò la dose di 1-2 gocce dell'acido cianidrico francese. — Si noti che le boccette per l'acido cianidrico hanno da essere di vetro nero, od azzurro oscuro, oppure involte in carta nera, per difenderlo dall'influenza della luce.

§ 617. — Parte farmaceutica.

L'acido cianidrico è un acido *vegetale*, e si trova specialmente nelle cortecce, ne' fiori e nei noccioli delle *Amygdalaceæ* e *Pomaceæ*; di solito però (e forse mai) il medesimo non vi si trova preformato, e nasce solo quando si rompono le cellule e vengono a contatto la emulsina e l'amigdalina, che si trovano in cellule separate.

Per gli scopi chimici e farmaceutici lo si prepara di solito dal cianuro ferroso-potassico puro (parti 18), con acido solforico a 66° (p. 9) ed acqua (p. 12), secondo il metodo di GEA-PESSINA. Si allunga l'acido

solforico con acqua e raffreddato s'introduce in una storta di vetro tubulata, che si mette sopra il bagno di sabbia; poi si aggiunge il cianuro ferroso-potassico polverizzato, si agita tutto con un bastoncino di vetro, si addatta alla storta un'allunga con un recipiente che dopo circa quindici ore si circonda di ghiaccio e si distilla a mite calore. In questo processo nasce solfato di ferro e solfato di potassa, e diventa libero l'acido cianidrico. — L'acido cianidrico anidro si ottiene anche trattando il cianuro di mercurio (3 p.) coll'acido cloridrico a 22° (2 p.) conducendo i vapori per un tubo contenente carbonato di calce e cloruro di calcio, e raccogliendo l'acido cianidrico in un recipiente raffreddato.

Per l'uso della farmacia si aggiunge dell'acqua (50-100 p.) sola, oppure avvalorata di alcool (10 p.), da ottenere l'allungamento prescritto dai rispettivi codici. L'acido cianidrico medicinale del codice francese si allunga al segno da contenere 7 % di acido cianidrico anidro; quello dei codici prussiano, austriaco, sassone, olandese, inglese, irlandese ed americano ne deve contenere soltanto 2 %; quello del codice vurtemberghese 3 %, quello del codice scozzese 3,84 %, quello del codice bavarese 4 % e così via.

Secondo SCHACHT, l'acido cianidrico diluito con 2 % di acido cianidrico anidro, si prepara nel miglior modo distillando nel bagnomaria un miscuglio di 14 grm. di cianuro giallo di ferro e potassio con 48 grm. d'acqua, 108 grm. di alcool rettificatissimo e 14 grm. di acido solforico puro e raccogliendo il distillato in un recipiente circondato da ghiaccio; il distillato arriva a 120 grammi, e si può addirittura adoperare come preparato medicinale della forza indicata. Questo acido cianidrico è sciolto in alcool e perciò si conserva meglio.

L'*acido cianidrico anidro* è un liquido limpido, volatilissimo, di forte odore simile a quello delle mandorle amare, di sapore dapprima rinfrescante, poi un po' urente, solubile in acqua ed alcool, bolle a 27° sopra zero, ed a 18° sotto zero cristallizza e dà aghi incolori; il peso specifico alla temperatura di 18° C. e di 0,6969, per cui una goccia pesa più di 5 centigram. Si decompone assai facilmente. La formola chimica è NC_2H, ossia CyH.

L'*acido cianidrico medicinale* (ossia officinale) è un liquido limpido, trasparente, incoloro, di odore di mandorle amare e di simile sapore; si decompone assai facilmente; al caldo evapora senza lasciare alcun residuo.

Per conoscere la quantità percentuaria di acido cianidrico contenuto in una data quantità d'acqua, basta prendere un grammo di quest'ultima e precipitarla con nitrato d'argento in eccesso; poi si lava e si dissecca accuratamente il precipitato (cianuro d'argento), ed il quinto del suo peso indica la quantità dell'acido cianidrico ivi contenuta. — Secondo LIEBIG si sciolgono allo stesso scopo 63 p. di nitrato d'argento fuso in 5937 p. di acqua, col che si ottiene un liquido, di cui 300 p. corrispondono ad 1 p. di acido cianidrico anidro; si pesa allora colla tara il recipiente che contiene la soluzione d'argento, e si prepara il liquido contenente l'acido cianidrico mercè l'aggiunta di potassa cau-

stica sciolta e di qualche goccia di una soluzione acquosa di cloruro sodico, fino ad ottenere una forte reazione alcalina: ad una porzione pesata di quest'ultimo liquido si aggiunge poi tanto della soluzione di nitrato d'argento quanto ne abbisogna per vedersi formare un intorbidamento leggero che non scompare agitando il liquido d'assaggio; ripesando la soluzione di nitrato d'argento si conosce quanto se n'è consumato, ed ogni 3 p. di questa soluzione consumata corrispondono con sufficiente precisione a 0,01 p. di acido cianidrico anidro. Questo processo si basa sulla formazione di cianuro di potassio, nella cui soluzione è solubile l'ossido d'argento (non che il cloruro d'argento) fino a quel punto, in cui si forma una combinazione doppia di cianuro di potassio e cianuro d'argento, la quale precipitando intorbida il liquido, e si mantiene indecomposta mercè l'eccesso di alcali. — Secondo Buignet, si aggiungerebbe al liquido (specialmente all'acqua di lauroceraso, che si volesse esaminare riguardo alla quantità di acido cianidrico anidro in essa contenuto) ammoniaca e soluzione titolata di solfato di rame, finchè si ottenesse un coloramento azzurro del liquido, il quale indicherebbe l'esaurimento del cianuro cuprico. — Bröcker aggiunge al liquido d'assaggio (specialmente all'acqua di lauroceraso) nitrato d'argento in eccesso, e poi tanta ammoniaca da rendere il liquido limpido; poi lo si soprasatura di acido nitrico, ma così che rimanga un piccolo eccesso di nitrato d'argento (dimostrabile con una quantità minima di acido cloridrico); il precipitato si raccoglie sul filtro, si lava, si asciuga assolutamente e si pesa; questo metodo sarebbe preferibile a quelli di Buignet e di Liebig. — Secondo Robertson si aggiungono al liquido d'assaggio tante gocce di una soluzione di 15 centigrm. di jodo in 30 grm. d'alcool, contenuta in una pipetta graduata, quante ci vogliono per ottenere un giallo che non scompaja agitando il recipiente; si legge sulla pipetta graduata quanto della soluzione di jodo si è consumato, e si fa il calcolo sulla base del fatto, che un equivalente di jodo puro corrisponde precisamente ad un equivalente di ciano. Questo metodo è più approssimativo che rigorosamente esatto, ma è spiccio e può bastare in pratica, dove non si tratta di calcoli scientificamente rigorosi.

2. *Mandorle amare.*

Amygdalæ amaræ.

§ 618.

Le mandorle amare devono la loro azione principale all'acido cianidrico, che non preesiste in esse, ma si sviluppa dalla combinazione dell'emulsina e dell'amigdalina in esse contenute.

Si adoprano spesso *internamente* per emulsioni (5-10 grm. sopra 150 grm.), che sono analoghe alle emulsioni di mandorle dolci avvalorate di acqua di lauroceraso; più spesso ancora si aggiungono 2-3 mandorle amare alle mandorle dolci, colle quali si prepara l'emulsione. Si adopra

questa emulsione in generale in tutti i casi in cui fu detto indicato l'acido cianidrico, ma non ha veramente un effetto curativo. — VINC. CANTANI usava 2-8 pezzi di mandorle amare al giorno contro le *febbri malariche intermittenti;* ma se veramente sopprimono talvolta gli accessi febbrili, certamente non giovano contro l'*infezione* da malaria. — *Esternamente* servono le mandorle amare contuse alla preparazione di polveri cosmetiche da lozione.

L'*amigdalina* (*Amygdalinum*) viene rapidamente assorbita nel sangue (KÖLLIKER, EULENBURG), e ricompare almeno parzialmente come tale nelle orine (WÖHLER e FRERICHS), mentre si trova nelle medesime, almeno in quelle di conigli, anche acido formico (RANKE), non però acido ippurico. — L'amigdalina come tale non è velenosa; almeno MAGENDIE, BERNARD e FRERICHS dimostrarono che la medesima è innocua tanto se introdotta nello stomaco, quanto se injettata nel sangue, e WIDTMANN e DENK ne fecero prendere all'uomo fino a 4 grm. senza alcun danno.

All'incontro si osserva l'avvelenamento da acido cianidrico, se si introducono contemporaneamente amigdalina ed emulsina sia nello stomaco, sia nel sangue, e, secondo FRERICHS, l'introduzione nello stomaco di una sola mandorla amara riesce causa di una grave intossicazione per sopraccarico del sangue di acido cianidrico, quando s'injettò precedentemente dell'amigdalina nella vena dell'animale, e LEHMANN ottenne facilmente l'avvelenamento, injettando al contrario l'emulsina nelle vene di conigli e portando nelle loro fauci dell'amigdalina sciolta. Nondimeno si conoscono, per quanto dice CLARUS, due casi di avvelenamento per amigdalina sola, ne' quali si constatò poi la presenza di acido cianidrico nella esalazione polmonare, e si deve supporre che in questi due casi vi siano state condizioni particolari, che abbiano favorito la parziale decomposizione della medesima e quindi la formazione di acido cianidrico. È da notarsi però che non tutta l'amigdalina si era decomposta in quei due casi, essendosi trovata dell'amigdalina indecomposta ancora nell'orina e non essendovisi potuto constatare dell'acido ippurico, che avrebbe dovuto risultare dalla combustione dell'olio etereo di mandorle amare, che si forma sempre assieme all'acido cianidrico, quando si decompone l'amigdalina. Nei conigli però e nei cani la dose di 1,0-2,5 gr. produce un lento intossicamento, che però non ha da far nulla con quello dell'acido cianidrico.

In *terapia* l'amigdalina si prescrive ben di rado. LIEBIG e WÖHLER raccomandano l'uso di essa in aggiunta all'emulsione di mandorle dolci, la quale con ciò prende il carattere di una emulsione avvalorata d'acido cianidrico e servirebbe come surrogato dell'acqua di mandorle amare concentrata, della quale sarebbe più sicura relativamente al suo contenuto di acido cianidrico, perchè 17 p. di amigdalina dànno costantemente coll'emulsina 1 p. di acido cianidrico anidro ed 8 p. di olio etereo di mandorle amare. Si prescriverebbe una emulsione comune di mandorle dolci, di 10 grm. sopra 150 grm. di acqua e 10 grm. di zucchero, e si aggiungerebbe circa 1 grm di amigdalina, il quale darebbe circa

5 centigrm. di acido cianidrico puro, oltre circa $^1/_2$ grm. di olio etereo di mandorle amare: di questa emulsione cianata si darebbero 10 gocce per volta, e non più di 5 grm. al giorno. Però, col poco interesse terapeutico e col grande pericolo che porta con sè l'acido cianidrico, neppur questo modo di somministrarlo è raccomandevole, anzi è addirittura a posporsí, perchè l'amigdalina impiega più ore per decomporsi completamente, e l'emulsione si decompone più presto che l'acqua di lauroceraso o di mandorle amare.

Esternamente si vantava l'amigdalina assieme ad olio di giusquiamo contro i dolori del cancro, e specialmente del fungo midollare (INOSEMTZEFF), ma senza alcuna ragione, come attestano WERNHER e SEITZ.

L'olio etereo di mandorle amare (*Oleum æthereum amygdalarum amararum*), non è contenuto nemmeno come tale nelle mandorle amare, ma se ne prepara per distillazione (vedi sotto), e secondo alcuni si produce pure assieme all'acido cianidrico, per la decomposizione dell'amigdalina al contatto dell'emulsina. Ha per radicale, secondo LIEBIG, il benzoilo, che con idrogeno costituisce l'olio etereo di mandorle amare, e con ossigeno dà acido benzoico. Perciò esposto all'aria ed assumendo due atomi d'ossigeno, l'olio etereo di mandorle amare produce acido benzoico, e nelle orine ricompare in parte come acido ippurico (WÖHLER e FRERICHS). Introdotto nell'organismo, se è veramente puro, non è velenoso se non nel senso di tutti gli olii eterei (DOUGLAS, MACLAGAN, WÖHLER, FRERICHS, SCHLOSSBERGER), e non produce che una gastro-enterite catarrale acuta; esso si decompone anche nell'organismo, in seguito alla combustione, in acido benzoico, il quale di nuovo ossidandosi si converte in acido ippurico. Perciò solo dopo grandi dosi lo si trova in parte inalterato nelle orine, mentre dopo le piccole dosi terapeutiche l'orina diventa molto acida, e concentrata nel bagnomaria dà un ricco precipitato di acido ippurico, che si constata per mezzo di acido cloridrico. Molto spesso però l'olio etereo di mandorle amare contiene acido cianidrico, ed è perciò che non di rado avvelena.

Prescrivendolo, se ne dà internamente $^1/_5$-1 goccia per dose con zucchero, in forma di eleossaccaro (1-5 gocce sopra 5 cartine di zucchero), oppure con olii grassi, e si usa specialmente nelle malattie oculari sempre internamente, come nella fotofobia, nel blefarospasmo, nel leucoma o nell'amaurosi (TURNBULL), non che nelle coliche intestinali. *Esternamente* si aggiunge più spesso a saponi cosmetici, a pomate per i capegli, ecc. come mezzo odoroso.

Le mandorle amare provengono dall'*Amygdalus amara* (*Amygdaleæ*), e si distinguono dalle mandorle dolci (Vol. 1, pag. 545) solo per il loro odore e sapore particolare di acido cianidrico. Contengono pure, come le mandorle dolci, oltre zucchero, gomma, lignina, ecc., un *olio grasso*, e l'*emulsina*, ossia *sinaptasi* (colla formola $10\ C_9\ H_9\ NO_6 + S$ secondo BULL), più l'*amigdalina*, che è il loro componente caratteristico.

L'*amigdalina* (*Amygdalinum*) è una sostanza cristallina, inodora, di sapore amaro piacevole, insolubile in etere, solubile nell'acqua e nell'alcool bollente, distinta perciò che a contatto dell'emulsina si decompone (senza che questa ne venga alterata), dando acido cianidrico, olio essenziale di mandorle amare e zucchero. La sua formola chimica è NC_{40} H_{27} O_{22} Löwig), e decomponendosi per l'emulsina dà: NC_2 H (acido cianidrico) + 2 C_{12} H_{10} O_{10} (zucchero) + C_{14} H_6 O_2 (olio etereo di mandorle amare).

L'*olio etereo di mandorle amare* (*Oleum æthereum amygdalarum amararum*) si prepara distillando a 30-40° per 12-24 ore le mandorle amare private dell'olio grasso per mezzo della spressione ed emulsionate con acqua. Quello che di solito si trova nel commercio è, secondo Pereira, una miscela di acido cianidrico, idrato di benzoilo, benzoina, benzimido, e di altre sostanze ancora. Volendo ottenerlo privo di acido cianidrico, si deve mescolare il distillato delle mandorle amare con idrato di calce e protocloruro di ferro, e poi rettificarlo; oppure bisogna prepararlo dalle sostanze collagene proteiche (Peroz), o per mezzo della distillazione secca dello zucchero (Völckel, Schlossberger), i quali processi però sono più complicati e più costosi, perchè dànno quantità relativamente troppo piccole. *Puro* esso è incoloro, molto liquido; d'odore aromatico piacevole particolare, non simile a quello delle mandorle amare, e di sapore acre-urente, del peso specifico di 1,043 (Löwig), dunque più pesante dell'acqua, solubile in alcool, etere ed in 30 p. di acqua. In terapia non lo si usa volontieri per la incerta quantità di acido cianidrico, ed anche perchè nel commercio si riceve spesso in vece sua la velenosa *nitrobenzina*, che diede luogo abbastanza spesso ad avvelenamenti letali.

La *farmacia* possiede, oltre l'*amigdalina* e l'*olio etereo di mandorle amare* ed oltre lo *sciroppo amigdalino* ossia *emulsivo* (di cui parlammo già nel Vol. 1, pag. 547) ancora i seguenti preparati:

1.° L'*acqua di mandorle amare concentrata* (*Aqua Amygdalarum amararum concentrata*), che si ottiene contundendo 6 p. di mandorle amare, spremendone l'olio grasso, ed aggiungendovi 1 p. di alcool e 30 p. di acqua per distillarne 6 parti. È torbida ed ha l'odore ed il sapore di mandorle amare, ma è meno grata a prendersi dell'acqua di lauroceraso (vedi il § seguente), e contiene 1 p. di acido cianidrico anidro sopra 720 parti. Si dà a 10-30, fino a 50 gocce per volta, ed a 2-3 fino a 5-8 gram. al giorno.

2.° L'*acqua di mandorle amare diluita* (*Aqua Amygdalarum amararum diluta*), che si prepara allungando la prima coll'aggiungere ad 1 p. della medesima 24 p. di acqua distillata di fonte. Si dà a cucchiajate, di solito a 20-30 fino a 50 gram. al giorno.

Foglie di lauroceraso o laurociriegio.

Foglia laurocerasi.

§ 619.

Le foglie di lauceraso o laurociriegio (1) si adoperano esternamente per infusione come mezzo calmante; internamente si usa molto l'*acqua di lauroceraso*, che se ne prepara (vedi sotto).

Provengono dal *Prunus Laurocerasus* (*Amygdaleæ*), arbusto od albero frequentissimo ne' nostri giardini: le più forti riguardo all'azione terapeutica sono, secondo GAROT e BROCKX, quelle raccolte nell'agosto, e, secondo MASSIE e CHRISTISON, quelle raccolte allorquando si cominciano a formare i bottoni dei fiori. Sono coriacee, fornite di un breve picciuolo ed inferiormente di due glandole alla base, oblungo-lanceolate, col margine dentato-serrato, verdi-pallide (dopo essiccate brune), lisce, lucenti inferiormente, di odore e sapore aromatico e simile a quello di mandorle amare. Contengono, come le mandorle amare, *emulsina*, non che una sostanza *simile all'amigdalina*, ma amorfa, insolubile nell'acqua fredda, la quale pure si decompone al contatto dell'emulsina e dà acido cianidrico, zucchero ed olio volatile di lauroceraso, il quale ultimo è analogo all'olio etereo di mandorle amare e contiene acido cianidrico ed idrato di benzoilo: le foglie contengono inoltre resina, miricina, acido tannico, clorofillo, lignina, sostanze estrattive, ed acqua. Secondo SOUBEIRAN e WINKLER, esisterebbero l'acido cianidrico e l'olio etereo di lauroceraso preformati nelle foglie, ciò che è contraddetto da LEPAGE e MARAIS.

Per la *farmacia* le foglie di lauroceraso sono principalmente importanti per la preparazione dell'acqua di lauroceraso. Si distingue in proposito:

1.° La *semplice acqua di lauroceraso* (*Aqua Laurocerasi simplex*), che si ottiene dalle foglie fresche raccolte in maggio o giugno; 2 p. di queste vengono contuse in un mortajo e poi macerate con 8 p. di acqua di fonte per dodici ore; si distilla a calor mite da ottenere 2 p. di distillato.

2.° L'*acqua coobata di lauroceraso* (*Aqua Laurocerasi coobata*), la quale si direbbe meglio *acqua di lauroceraso concentrata*, e che si ottiene dalla prima mercè reiterate coobazioni con nuove quantità di foglie, che la rendono più carica di acido cianidrico. Presentemente si preferisce in proposito il metodo di FERRARINI, di distillare cioè le foglie con minor quantità di acqua, o di sospendere più presto la distillazione. — Preferibile a tutti questi processi ci sembra il metodo tedesco, di distillare cioè le foglie con acqua ed alcool. Secondo il codice sassone, per esempio, si distillano 8 p. di foglie con 1 p. di alcool rettificatissimo e quanto basta di acqua, da ottenerne 12 p. di distillato. Ma anche così

(1) Alcuni dicono erroneamente invece di laurociriegio « lauro regio », mentre il nome di foglie di lauro regio spetterebbe piuttosto alle foglie del lauro nobile.

preparata *non è mai ugualmente forte* (Nujsink, Pitlo), ed appunto per la incertezza della sua azione non è da fidarsene molto. — Si usa *internamente* a 10-30-50 gocce per dose più volte al giorno, sola od in emulsioni di mandorle dolci, in soluzioni di gomma, in decozioni mucilaginose, ecc.; alcuni spingono la dose fino a 50-80 gocce. Io non uso l'acqua di lauroceraso quasi mai come mezzo curativo, ma l'aggiungo spesso per il suo gradito sapore ad altre medicine, come un corrigente coadjuvante. — *Esternamente* per collirii ed injezioni se ne possono dare 1-5 gram. sopra 100 gram. d'acqua; inutili affatto sono i cataplasmi imbevuti di acqua di lauroceraso e gli unguenti della medesima. Franchino e Berruti vantano un miscuglio di 8 p. d'acqua di lauroceraso con 100 p. di sciroppo gommoso contro le combustioni di primo e secondo grado. come mezzo che diminuisca il dolore ed acceleri la guarigione.

§ 620. — **Altre droghe cianiche.**

La farmacia possiede ancora varie altre droghe, che sono attive unicamente per l'acido cianidrico che contengono, od al cui sviluppo danno origine. Della loro azione fisiologica e tossicologica vale quindi precisamente lo stesso che dicemmo dell'acido cianidrico medesimo; non vi ha differenza che nell'intensità dell'azione in rapporto della quantità dell'acido cianidrico che i singoli preparati contengono o che le diverse droghe sono capaci di produrre.

4. *Semi di ciriege nere* (*Semina cerasorum nigrorum*). Servirono altra volta internamente per emulsioni come le mandorle amare, ed esternamente per cataplasmi calmanti.

Provengono dal *Prunus Cerasus L.* (*Amygdaleæ*), e servono alla preparazione dell' *acqua di ciriegie nere* (*Aqua Cerasorum nigrorum*), che si ottiene macerando per 24 ore 2 p. di semi di ciriege nere in 8 p. di acqua distillando 4 parti. È debole come l'acqua di mandorle amare diluita, e serve come questa. — I *fusti giovani* del ciriegio agro (della visciola) si vantano in decozione come un buon mezzo diuretico (*Giordano*): conterrebbero anch'essi gli elementi da fornire piccole dosi di acido cianidrico.

5. *Foglie di Persico* (*Folia persicæ*). Si usano come le foglie di lauroceraso, solo sono molto più deboli.

Provengono dalla *Persica vulgaris De Cand.* (*Amygdaleæ*), e servono alla preparazione dell'*acqua di foglie di persico* (*Aqua foliorum Persicæ*), che si ottiene distillando una macerazione di 1 p. di foglie di persico, in 8 p. di acqua, da averne 4 p. di distillato; è poco ricca di acido cianidrico, meno ancora che non l'acqua di lauroceraso semplice.

6. *Corteccia di Prugno virginiano* o di *Ceraso silvestre* (*Cortex Pruni Virginianæ*). Agisce in parte come tonico leggermente astrin-

gente per la resina e l'acido tannico che contiene e forse anche per il suo principio amaro, e come narcotico sedativo per l'acido cianidrico che si ritrova (o meglio si produce) nelle sue preparazioni. EBERLE constatò la sua azione sul cuore, le cui contrazioni questa corteccia diminuisce ed indebolisce. È molto adoprata in America, e da alcuni anni anche in Inghilterra. Si vanta, ma non so con quanta ragione, nelle *malattie dello stomaco* e dell'*intestino* con irritazione locale e debolezza generale (WOOD, ALBUTT), nella *tisi polmonare tubercolare* (WOOD, LEE), contro le *febbri intermittenti* ed altre malattie febbrili in generale (ALBUTT) e specialmente ne' *vizii valvolari del cuore* con cardiopalmo, affanno ed altri fenomeni di perturbata circolazione (CHADWICK, CLIFFORD, ALBUTT, GROVER COE). Anche il nostro GREGORIO FEDELI di Roma la sperimentò utile, ed asserisce di essersene specialmente avvantaggiato in un caso di insufficienza delle valvole semilunari con ectasia dell'aorta.

DOSE. — Si prescrive in infusione fredda preparata per ventiquattr'ore, alla dose di 10-15 grm. sopra 150 grm. di colatura; meno bene si dà in polvere, che riesce indigesta, a 1-2 grm. per dose, tre-quattro volte al giorno.

Proviene dal *Prunus serotina Willdenoff;* ossia *Prunus virginiana Mill* (non *Linné*!) ossia *Cerasus Virginiana De Cand.* (*Amygdaleæ*), albero grande dell'America settentrionale, e si trova nel commercio in pezzi più o meno grandi e ricurvi, privati dell'epidermide, di colore simile alla cannella, fragili, di sapore aromatico-amarognolo, simile a quello di mandorle amare (BENTLEY). Contiene secondo PROCTER resina, acido tannico ed acido gallico, e dà pure acido cianidrico ed olio di mandorle amare. GROVER COE crede che il principio attivo sia rappresentato dalla sostanza resinosa, alla quale egli volle dare il nome di *prunino* (*Pruninum*), che si darebbe come sedativo a 20-50 centigrm., e come espettorante a 5-10 centigrm. (FEDELI).

La *farmacia* americana ne possiede varii preparati, specialmente l'estratto resinoso, l'estratto fluido, lo sciroppo, la tintura, il vino di prugno virginiano, ecc, riguardo ai quali rimando il lettore all'articolo del dott. FEDELI (1).

7. *Etere cianidrico* (*Aether hydrocyanicus*). È molto velenoso, ma meno dell'acido cianidrico. MAGENDIE lo usò nella pertosse e tosse spastica isterica a 3-6 gocce in un linto gommoso.

Si ottiene per mezzo della distillazione di cianuro di potassio con un solfato etilico, ed è un liquido incoloro, di odore d'aglio, infiammabile, solubile in acqua, alcool ed etere. Fu scoperto nel 1834 da PELOUZE.

8. *Cianuro di potassio* o *Potassio cianato* (*Kalium cyanatum s.*

(1) Vedi il giornale Medico di Roma, Anno III, Fasc. 7.° — Anno 1867.

hydrocyanicum s. Cyanuretum Potassii). È un veleno potentissimo che agisce per l'acido cianidrico; solo è da ricordarsi che, per agire così, dev'essere fresco od almeno bene conservato, perchè all'aria perde poco a poco l'acido cianidrico, convertendosi in carbonato di potassa. Il suo impiego in fotografia rende questo veleno accessibile a molte persone e ne accresce quindi l'importanza in tossicologia. — Coll'azione rapidamente avvelenante dell'acido cianidrico unisce ancora l'azione dissolvente e caustica della potassa, ma quest'ultima è affatto secondaria, ed anzi ne' casi di avvelenamento la morte avviene per così dire di solito più presto che la cauterizzazione delle mucose. Quanto maggiore cioè è la dose presa, tanto più rapida, anzi secondo le circostanze istantanea, è la morte, e quanto minore è la dose, tanto più il potassio, che si libera, si neutralizza nel succo gastrico o si esaurisce nella dissoluzione del muco, per cui il cianuro di potassio si deve considerare semplicemente come un veleno cianico, e non anche come un alcali caustico. Se pure ne' cadaveri degli avvelenati si può trovare distinta ed estesa la cauterizzazione, come deve succedere dopo le dosi grandi, si può essere sicuri che la cauterizzazione è avvenuta dopo morte. — Savignac vantò come antidoto del cianuro potassico il solfato ferroso, ma certamente non basta, perchè agisce troppo tardi.

Si dà assai di rado, ha le indicazioni comuni coll'acido cianidrico e sarebbe bene non prescriverlo mai. Oggi che a Napoli si ordina più spesso (specialmente nelle neuralgie, nell'epilessia, ecc. e perfino — pur troppo! — nel cardiopalmo a vizii valvolari), devesi riconoscere per una fortuna — colla nostra mancanza di un codice sanitario — che nelle farmacie il cianuro di potassio si trova sufficientemente evaporato, e quindi di minore forza. Io sconsiglio assolutamente di adoprarlo.

Dose. — Questa per l'uso *interno* sarebbe di 2 milligrm., ed al più di 1-3 centigrm. in soluzione, in boccetta nera e fornita di un turacciolo a smeriglio; se il cianuro di potassio viene prescritto in polvere, se ne sperde l'acido cianidrico molto presto. — *Esternamente* si usa per unguenti (10-20 centigrm. sopra 20 grm. di sugna) e per lozioni (20-50 centigrm. sopra 100 grm. d'acqua), specialmente ne' casi di neuralgie (Roche), prurito della pelle, ecc., ma giova in proposito a nulla.

Il cianuro di potassio si prepara asciugando del cianuro ferroso-potassico da sottrargli tutta l'acqua di cristallizzazione e fondendolo poi assieme a carbonato di potassa (Liebig), e presenta una massa bianca cristallina, polverulenta, colliquante, oppure, se fuso con esclusioue d'aria, amorfa e stabile all'aria, che però all'umido si decompone rapidamente ed assumendo acido carbonico dall'aria si converte in carbonato di potassa ed acido cianidrico libero; cristallizza in cubi ed ha un odore e sapore alcalino cianidrico.

In Prussia esiste un savio regolamento, che prescrive al farmacista di non dispensare mai il cianuro di potassio ordinato per ricetta, qualora il medico non vi abbia con un segno di esclamazione (o sottolineando il nome della droga) indicato che, nel momento della prescrizione, avea

la coscienza di quanto prescriveva, e non la fece forse per distrazione; altrimenti il farmacista è obbligato di dispensare invece l'innocuo cianuro ferroso-potassico (di cui parlammo nel vol. I. pag. 406).

9.° *Cianuro di zinco senza ferro o zinco cianato* (*Zincum cyanatum s. hydrocyanicum s. borussicum*, *Zincum cyanatum sine ferro secundum pharmacopoeam austriacam*, *s. Cyanuretum zinci*). Si vantò una volta specialmente nelle neuropatie di conducibilità come antineuralgico ed antispasmodico utile, ma non giova in proposito più dell'acido cianidrico. È un veleno fortissimo, benchè più debole del precedente, e non si dovrebbe mai prescrivere, perchè nello stomaco si decompone alla presenza degli acidi gastrici, dando da un canto lattato di zinco e cloruro di zinco, e dall'altro acido cianidrico libero.

La *dose* sarebbe di 1-2 centigram. al giorno.

Il cianuro di zinco si prepara sciogliendo del carbonato di zinco di recente preparazione, ancora umido, ma bene lavato, nella sufficiente quantità di acido acetico concentrato, filtrando ed aggiungendo tanto acido cianidrico quanto se ne vuole per ottenere la completa precipitazione; si lava bene la polvere con acqua distillata, si asciuga alla temperatura ordinaria e si conserva in un vaso ben chiuso e difeso dalla luce. È una polvere bianca, inodora, insipida, insolubile nell'acqua semplice.

La farmacopea austriaca, considerando la velenosità di questo preparato, saviamente prescrive che esso non si debba dispensare dal farmacista « *nisi medicus nominatim præscripserit: zincum cyanatum sine ferro* », perchè sarebbe possibile uno sbaglio per distrazione coll'insolubile ed innocuo cianuro di ferro e zinco ... « *Quodsi medicus zincum cyanatum vel hydrocyanicum omissa clausula: « sine ferro » præscripserit, tunc zincum ferro-cyanatum dispensandum est* ». Il codice prussiano ordina allo stesso scopo l'aggiunta del segno di esclamazione, mancando il quale il farmacista deve dispensare il cianuro di ferro e zinco. Quanta lodevole previdenza presso gli stranieri, che dimostra, che si *pensa* ai possibili pericoli, mentre da noi non si pensò sinora neppure di sanzionare un codice provvisorio qualunque!

10.° *Cianuro di mercurio*, ossia *Idrargiro cianato* (*Hydrargyrum hydro-cyanicum s. cyanatum, s. borussicum s. Cyanuretum Mercurii*). Agisce ancora più intensamente del cianuro di zinco senza ferro, e perciò non merita essere adoperato in terapia. Si decompone pure nello stomaco, dando acido cianidrico libero e producendo bicloruro di mercurio, non che protocloruro di mercurio, i quali prodotti agiscono ognuno da sè. Per questa ragione si dice che il cianuro di mercurio nella sua azione sta vicinissimo al sublimato corrosivo, che è bicloruro di mercurio; si dice anche che supera il sublimato, formando albuminati più solubili, che quindi vengono meglio assorbiti, il che si deve alla sua parziale trasformazione

in calomelano, che è protocloruro di mercurio. Si otterrebbero gli stessi effetti somministrando calomelano e sublimato insieme, e ciò senza il pericolo di avvelenare coll'acido cianidrico, e quindi è un preparato per lo meno superfluo in terapia.

Fu al pari di tutti gli altri preparati di mercurio raccomandato *internamente* contro la *sifilide* in generale, e contro le *neuralgie sifilitiche* in ispecie (BRERA, HORN, PARENT) a 2-5 milligrammi, salendo gradatamente fino a 10-12 milligram. per giorno — ed *esternamente* fu impiegato similmente al sublimato in diverse *malattie della pelle*. Si comprende agevolmente che la raccomandazione di un preparato mercuriale velenosissimo per l'acido cianidrico non è ragionevole contro una malattia, contro la quale ci vuole la lunga cura del mercurio e la saturazione dell'organismo per questo metallo, mentre quella velenosissima aggiunta non vale nemmeno contro il dolore neuralgico quanto potrebbe valere la somministrazione contemporanea di morfina!

Nelle dosi avvelenanti il mercurio non ha tempo di spiegare la sua azione, perchè l'acido cianidrico agisce colla solita sua rapidità. — FRIEDREICH vantò come antidoto il rimedio di DUFLOS, MIALHE, la magnesia calcinata mista con solfato ferroso; e SAVIGNAC l'idrato di solfato ferroso; ma nessuno di questi antidoti ci sembra meritare molta fiducia, perchè l'acido cianidrico agisce troppo rapidamente, e noi preferiremmo in tutti questi casi le docce, la corrente d'aria, la tracheotomia con respirazione artificiale e la trasfusione del sangue.

La *dose* sarebbe di un $1/2$ — 1-2 centigr. al giorno.

Il cianuro di idrargiro si ottiene facendo bollire del cianuro ferroso-potassico con mercurio e filtrando il liquido; dal filtrato si segregano al freddo cristalli di cianuro d'idrargiro, che sono prismi rettangolari, anidri, solubili in acqua, ed al calore si decompongono in ciano e mercurio.

Dell'*idrocinato di morfina* abbiamo già parlato a pag. 57 di questo volume.

B. NARCOTICI PARALIZZANTI CURARICI.

11.° *Curare o Curaro. Woorara. Wurali. Urari.*

Curare. Curarum. Vurara. Urari.

§ 621. — **Parte fisiologica e tossicologica.**

Il curare introdotto nel sangue agisce come un veleno intensissimo e prontissimo, che può in piccola quantità uccidere entro pochi secondi, mentre si può comportare come una sostanza innocua, se viene introdotto nello stomaco. Ecco quanto riferisce GILIUS del curare, quanto ne sanno gli stessi Indiani dell'America, e quanto se ne sapeva fino a poco tempo fa.

Varie opinioni erano emesse sul modo d'azione del curare nel sangue. DE LA CONDAMINE ed ULLOA credevano che esso coagulasse il sangue, e BANCROFT che lo rendesse eccessivamente liquido e che contemporaneamente producesse una forte linfangioite. BRODIE cercò la causa della morte nella paralisi del cervello, perchè l'avvelenato muore senza dolore e senza convulsioni, e perchè il cuore batte molto tempo ancora dopo che l'animale sembra morto. WATTERTON istituì parecchi sperimenti, e trovò che qualche volta, se la morte cioè non avviene troppo presto, si possono dare sussulti convulsivi degli arti: egli constatò ancora che la legatura d'un arto sopra la ferita avvelenata, che impedisca la diffusione del veleno nel sangue, sospende anche gli effetti letali del medesimo; egli fece pure la importante scoperta che la respirazione artificiale col mantice introdotto nella trachea aperta può chiamare in vita un animale avvelenato col curare e già apparentemente morto.

Gli esperimenti più importanti sono quelli moderni di CLAUDE BERNARD, confermati dalle sperienze di KÖLLIKER e di PELIKAN. Il BERNARD constatò che, pochi minuti dopo la puntura della pelle e l'introduzione nella ferita di una minima quantità di curare, l'animale cade su un lato, senza emettere un grido e senza mostrare in qualche altro modo che soffra dolore; esso muore più o meno presto senza manifesti disturbi nella respirazione e senza convulsioni ne' muscoli degli arti, bensì però con contrazioni frequenti nelle fibre muscolari della pelle del tronco e del viso: la congiuntiva resta sensibile ancora un po' di tempo dopo che è già diventata impossibile la chiusura della palpebra, e la pupilla dapprima ristretta poi si dilata; si dilatano pure gli sfinteri dell'ano e della vescica, dalla quale scappa l'orina, cessano i fenomeni riflessi e l'animale sembra morto, benchè per alcuni altri minuti continui il cuore a battere.

La temperatura del corpo non si altera dopo l'avvelenamento, il sangue resta rosso finchè continuano i movimenti respiratorii, e solo dopo cessati questi diventa oscuro, benchè ancora continuasse a battere il cuore, ma esso si conserva chimicamente inalterato e si arrossa ancora se agitato all'aria.

Studiando analiticamente l'influenza del curare sul sistema nervoso e muscolare, non che sulla respirazione e circolazione, si possono stabilire le seguenti leggi, secondo le quali esso agisce.

I. *Il curare paralizza i nervi motorii* e perciò gli animali avvelenati muojono senza muoversi e sempre senza convulsioni, posto che il curare sia veramente purissimo e non contenga qualche dose di un veleno stricnaceo, come sembra qualche volta contenerlo.

II. *Il curare paralizza i nervi motorî perifericamente,* vale a dire, la paralisi da esso prodotta *colpisce punto o poco, e solo tardi i centri motorii, essa affligge distintamente solo i nervi periferici.* Secondo BERNARD la paralisi da curare è *centripeta,* cioè procede dalla periferia verso i centri nervosi; il pezzo periferico del nervo sciatico reciso, di una rana che viene dopo avvelenata col curare, perde la sua eccitabilità più presto dell'altro pezzo più vicino al midollo, ed in questo modo di comportarsi

il curare fa l'opposto della stricnina. Più esplicito ancora è in proposito KÖLLIKER, il quale sostiene che il curare paralizza i nervi motorii *entro il muscolo stesso*, e che influisce poco sui tronchi nervei maggiori ed arriva pochissimo ad agire sul midollo spinale. DE RENZI e MORONI all'incontro sostenevano che la paralisi da curare colpiva la estremità centrale dello sciatico prima che la periferica, ed era quindi centrifuga cominciando dal midollo spinale. Ma che il *midollo spinale* rimane risparmiato dal curare, o che almeno per qualche tempo non soffre nulla dall'influenza del curare, ciò è dimostrato dalla *possibilità dei fenomeni riflessi*, che il pizzicamento di un arto avvelenato per curare, mercè la conservazione della sensibilità, produce in un arto preservato dall'avvelenamento mediante l'allacciatura de'suoi vasi: i fenomeni riflessi sarebbero impossibili, se il midollo spinale stesso fosse paralizzato. Anzi, secondo alcuni sperimentatori, come WUNDT, VON BEZOLD, SCHELSKE ed altri, l'eccitabilità riflessa è in principio perfino accresciuta, e si spegne sempre molto più tardi della motilità volontaria. In ugual modo si può dire risparmiato il *cervello*, almeno riguardo alle facoltà intellettuali: il cane avvelenato col curare, chiamato, muove gli occhi e si sforza di far capire che intende, e, finchè può, eseguisce ancora qualche leggero movimento colla testa: ma non si può muovere, non può fare di più, perchè tutta la periferia è paralizzata (BERNARD). Più tardi però nemmeno gli occhi si muovono più: la *paralisi dell'oculo-motorio* produce midriasi, e nelle rane anche prominenza dei globi oculari.

III. *Il curare spegne la eccitabilità dei nervi motorii, mentre risparmia completamente la contrattilità muscolare;* questa legge risulta evidente dal fatto, che nè la corrente elettrica, nè altro stimolo, come pizzicamento, stiracchiamento, ecc., applicato sul tronco nerveo denudato di un animale avvelenato, produce mai la contrazione di muscoli da questo nervo animati, mentre l'applicazione della corrente elettrica sui muscoli stessi degli arti paralizzati ha per conseguenza repentina la più viva e più energica contrazione dei muscoli toccati dai reofori, non solo durante la vita, ma per molto tempo anche dopo la morte ancora (1). Il cane chiamato o pizzicato *vuole* dunque muoversi, perchè, come dicemmo sopra, può volere; i suoi muscoli potrebbero ubbidire all'impulso della volontà, perchè continuano ad essere eccitabili: ma il cane non si può muovere, perchè i fili conduttori dell' impulso volontario, i nervi motorii non funzionano, non trasportano alla periferia l'eccitamento del centro volitivo.

(1) Dal fatto sorprendente che il curare estingue completamente ed in senso centripeto la eccitabilità de' nervi motorii, mentre conserva la contrattilità dei muscoli, BERNARD viene a conchiudere che la eccitabilità nervea e la contrattilità muscolare siano due fenomeni fisiologici ben distinti, e che i muscoli posseggono una irritabilità propria, od eccitabilità, conformemente a quanto fu già insegnato da HALLER. Non è solo possibile, ma è probabile che sia così, benchè la cosa d'altro lato non sia ancora certa. Non si potrebbe dare anche che i nervi nelle loro diverse porzioni si comportino differentissimamente? Non è possibile che il curare che non agisce sui centri nervosi, e solo poco agisce sui grossi tronchi, mentre colpisce prevalentemente le ramificazioni de' nervi ne' muscoli, risparmii quelle ultime terminazioni de' nervi motorii, delle quali non sappiamo ancora nulla?

Per la stessa ragione *continuano* negli animali avvelenati col curare i *movimenti dei muscoli involontarii*, mentre i muscoli volontarii, sì degli arti come del tronco e del viso, perchè i loro nervi paralizzati non apportano loro più l'impulso della volontà, non sono più capaci della minima contrazione volontaria. Così gli *intestini* si contraggono energicamente anche dopo la morte, e l'eccitabilità intestinale per altri stimoli è dopo il curare perfino accresciuta (notisi solo che Bidder contesta l'alterazione dell'attività moderatrice del midollo spinale sulla peristaltica intestinale quale era sostenuta da Kölliker e Pflüger). Quanto poi al *cuore*, questo è *l'ultimum moriens* dell'animale curarizzato; *il cuore continua a battere energicamente ancora dopo paralizzato non solo il pneumogastrico, ma anche il gran simpatico* (1). L'elettricità non solo richiama prontamente le contrazioni già cessate del cuore dopo la morte, ma continua a richiamarle ancora per un certo tempo, dopo che già i muscoli volontarii hanno cessato di rispondere a questo stimolo. Negli animali che si mantengono in vita mercè la respirazione artificiale, si vede dapprima diminuire rapidamente la pressione nell'aorta e nelle arterie, mentre aumenta straordinariamente la frequenza dei polsi, e poi accrescesi di nuovo la pressione intrarteriosa con diminuzione della frequenza de'battiti cardiaci (Traube). La respirazione muscolare, ossia lo scambio di ossigeno nei muscoli che si contraggono, è conservata anche nell'avvelenamento da curare e nelle paralisi degli arti.

IV. Riguardo all'ordine di successione, nel quale la paralisi colpisce i nervi del moto sotto l'influenza del curare, *i primi ad essere colpiti sono i nervi motorii della vita animale* (vale a dire quelli destinati a portare alla periferia l'impulso centrale della volontà), e fra essi i nervi degli arti (ed anzitutto di quelli posteriori) sono paralizzati più presto di quelli del tronco, e questi ultimi più presto di quelli della testa; il nervo oculomotorio poi è assolutamente l'ultimo fra i volontarii che cessi di vivere (Bernard). *Seguono i nervi motorii della vita vegetativa* (ossia i nervi che presiedono ai movimenti involontarii degli organi), e fra questi *i nervi del torace* (quelli provenienti dal midollo oblungato e quelli del gran simpatico) vengono paralizzati *più presto di quelli del cuore* (il pneumogastrico ed il gran simpatico). La paralisi de'nervi del cuore non si manifesta per la cessazione delle sue contrazioni, le quali

(1) Non posso non ricordare in questo luogo la deduzione importante di Claude Bernard, che egli trae dal modo di comportarsi del cuore sotto l'influenza dell'elettricità negli animali avvelenati col curare. Mentre il cuore si arresta normalmente, quando si faradizza il pneumogastrico e torna a contrarsi venendo faradizzato il gran simpatico, il cuore avvelenato col curare continua a battere dopo paralizzati il pneumogastrico ed il gran simpatico, e ciò senza che la faradizzazione del primo riesca più ad arrestarlo, nè quella del secondo ad accelerare la frequenza delle sue contrazioni. Da questi fatti risulta che *il cuore non batte nell'uomo per azione nervosa*, come già sosteneva Will's, *ma per la propria eccitabilità* — ed oltreciò il cuore è, fisiologicamente parlando, un muscolo a sè, perchè mentre gli altri muscoli (come pure i respiratorii), per agire hanno bisogno di uno stimolo loro portato dai nervi, l'influenza dell'azione nervosa sul cuore, facendosi valere, ha per risultato appunto l'arresto delle sue contrazioni.

anzi continuano, ma si dimostra solo collo sperimento, potendosi cioè faradizzare il pneumogastrico senza arrestare, ed il gran simpatico senza accelerare i movimenti del cuore. Se la respirazione finisce e l'animale diventa asfittico, mentre il cuore continua ancora a battere regolarmente, ciò dipende dal fatto, che i muscoli respiratorii non si contraggono per proprio conto, come il miocardio, ma solo dietro l'influenza nervosa, ed il curare abolisce appunto quest'ultima, senza annientare la contrattilità di quelli. Il muscolo cardiaco invece non si arresta mai per paralisi propria, ma solo dopo la cessazione della respirazione (ossia dopo la paralisi di que'nervi che presiedono alle contrazioni dei non paralizzati muscoli respiratorii), ed allora il suo arresto dipende da ciò, che *l'asfissia, la mancanza di ossigeno, estingue la eccitabilità del muscolo cardiaco.* Questo è appunto contrario a quanto riferirono Humboldt e Bezold, che credevano il curare paralizzasse il cuore.

V. *Il curare sembra paralizzare anche i nervi vasomotorii, senza che colpisca direttamente anche gli organi glandolari.* Perciò la secrezione delle salive, delle lagrime e delle orine suole perfino aumentare dopo le dosi piccole (medicamentose) del curare, e ciò dipende senza dubbio da quel medesimo perturbamento della circolazione ne' capillari, dal quale dipende ora il pallore ed ora il rossore delle parti periferiche, cioè dall' azione del curare sulle fibre vasomotorie. Speciale menzione merita quì il così detto *diabete curarico*, che si provoca sperimentalmente negli animali, e che è caratterizzato da *melituria e poliuria* (Benedikt, Voisine, Lionville, Bock e Hoffmann). Non però in tutti gli animali curarizzati si vede aumentare la secrezione delle salive e delle lagrime: è però esagerato voler spiegare, come fa Bidder, i leggeri aumenti delle orine colle paralisi dello sfintere vescicale, e voler ammettere trattarsi solo di scappamento e non di aumentata *secrezione* delle orine.

VI. *Il curare lascia intatti i nervi sensitivi;* esso non anestetizza che apparentemente, in quanto che l' animale, completamente e quasi istantaneamente paralizzato nel moto, non può manifestare il dolore che sente, non può gridare per la paralisi de' nervi laringei, non può cercare di sottrarsi agli stimoli dolorifici, non può più tardi nemmeno presentare fenomeni riflessi per la paralisi dei nervi motorii degli arti. I nervi sensitivi non soffrono che tardi e solo per l' asfissia, dopo cessata la respirazione. Bernard dimostrò la nessuna influenza del curare sui nervi della sensibilità colla sperienza, che allacciando i vasi afferenti di un arto prima dell' avvelenamento col curare, il pizzicamento di quelli arti, i cui vasi non furono allacciati ed i quali perciò furono paralizzati nel moto a causa della presenza del curare nel loro sangue, mentre non provoca nessun fenomeno riflesso in questi arti, lo provoca nel primo non avvelenato dal curare. Questo è lo stesso sperimento che riferimmo parlando della poca influenza del curare sui centri nervosi, segnatamente sul midollo spinale, e della sua massima influenza sulla periferia de'nervi motorii. — È vero che Lange contraddice all'incolumità de' nervi sensitivi ed alla continuazione prolungata dell'attività riflessa nel midollo spinale: ma i risultati dei suoi esperimenti non sono stati confermati finora da nessun altro.

VII. Il curare risparmia pure l'*epitelio vibratile,* che continua il suo movimento (Oehl), come lo continuano pure i *nemaspermi* (Mantegazza).

VIII. *Il curare agisce sulla periferia dei nervi motorii per mezzo del sangue, in cui esso si trova,* ed è indifferente per quale via vi penetrasse. Il curare non uccide nè assolutamente, nè necessariamente; esso spegne la vita, allorquando il sangue ne contiene in una volta, vale a dire nell'unità del tempo, una determinata quantità. *Esso viene presto rieliminato dal sangue,* e perciò piccole dosi possono avere un effetto leggiero e transitorio, e poco a poco si possono introdurre nel sangue anche dosi considerevoli che sorpassino di molto la dose tossica ossia letale di questo veleno; perchè in tal caso, mentre da una parte nuovo curare s'introduce, dall'altra una quantità corrispondente ne viene esportata, e quindi può darsi che non se ne accumuli mai tanto nel sangue, quanto sarebbe richiesto per uccidere. *La respirazione artificiale mediante il mantice applicato alla cannula introdotta nella trachea aperta, salva l'animale.* La innegabile transitorietà dell'avvelenamento da curare è una prova che esso avviene *senza alterazioni anatomiche dei nervi motorii,* perchè altrimenti l'animale avvelenato fino alla completa paralisi non potrebbe così rapidamente rivivere e ritornare al possesso completo della sua motilità; l'avvelenamento non può dipendere che da perturbamenti nutritizii, oggi non ancora riconoscibili, da disturbi passeggieri nel ricambio materiale del sistema nervoso, e precisamente del tessuto de' nervi motorii della periferia, disturbi che sono probabilmente di semplice natura chimica, e consistono forse nella transitoria combinazione coi normali componenti nervei di un nuovo ed al nervo alieno elemento organico, oppure in un'alterazione leggera e facile della composizione atomistica od equivalentistica della sostanza nervosa, che colla scomparsa del curare dal sangue presto ritorna allo stato normale.

La *curarina* agisce come il curare (Pelikan, Preyer); specialmente accresce la secrezione dell'orina e delle lagrime, del muco nasale e della saliva; la semplice evaporazione della curarina produce mal di testa. I nervi motorii soggiacciono per la curarina alla paralisi precisamente così come il curare, ed i muscoli ne sono ugualmente risparmiati. La curarina spiega l'azione venefica in una quantità molto minore del curare Preyer ne stima la forza d'azione per ventupla, in confronto di quella del curare delle frecce.

Passiamo ora ad esporre i molto importanti rapporti dell'*assorbimento del curare.*

Anzitutto il curare viene rapidamente assorbito da piaghe sanguinanti, mentre non tutte le mucose, od almeno non in tutte le condizioni, lo assorbono. Ciò spiega perchè il curare, alla cui influenza viene sottoposto un animale, non sempre uccide, e perchè introdotto specialmente nello stomaco, può restare innocuo. Si deve tener per fermo che il curare, penetrato una volta nel sangue, è un veleno potentissimo per qual-

siasi via vi fosse giunto, sia per injezione diretta nelle vene o sotto la cute, sia per assorbimento da una ferita o da una mucosa.

Si credeva, che il succo gastrico decomponesse il curare e lo rendesse quindi innocuo alla economia animale, ma ciò non è vero. BERNARD dimostrò falsa l'opinione che la solita innocuità dell'ingestione del curare dipenda dalla alterazione di esso per i succhi gastrici, giacchè il curare artificialmente digerito, o fatto digerire da un cane con fistola gastrica, nel cui stomaco si era introdotto del curare, uccide rapidamente se portato su una ferita. La mancanza di avvelenamento per curare introdotto nello stomaco, la quale si osserva nella pluralità de' casi in cui la dose del curare non era eccessiva, dipende specialmente da ciò, che dalla mucosa gastrica dei mammiferi il curare non giunge d'ordinario nel sistema arterioso, ma ciò non vale per tutti i casi, e non bisogna nemmeno credere, come molti prima credevano, che l'introduzione del curare nello stomaco sia sempre ed assolutamente innocua.

Il fatto, che *il curare non avvelena tanto facilmente per lo stomaco* dipende indubitatamente da questo, che il *curare preso per bocca non arriva mai ad accumularsi nel sangue in una quantità sufficiente da produrre fenomeni di avvelenamento generale*. E la ragione di questo fatto si credeva consistere in ciò, che *il curare viene dallo stomaco assai lentamente assorbito,* così che col suo assorbimento può andare di pari passo la sua eliminazione mediante le orine: e perciò ci vuole in alcuni animali la *quantità cinquantupla*, *ottantupla* e perfino *centotrentupla* per curarizzarli per la via dello stomaco, di quella che ci vuole per l'injezione sottocutanea.

L'azione non tossica fu spiegata per la prima volta da FONTANA ammettendo che in proposito dipendesse molto dallo stato della mucosa gastrica, il quale sarebbe di grande influenza sull'assorbimento del curare, e ciò fu confermato da BERNARD, COGSWELL, KÖLLIKER, PELLIKAN e CASTELNAU. Secondo BERNARD, sarebbe il molto muco che riveste la mucosa gastrica durante la digestione, il quale s'opporrebbe addirittura all'assorbimento del curare, e perciò, quando il muco mancasse o fosse più scarso (come a stomaco digiuno), l'assorbimento potrebbe più facilmente avvenire ed uccidere. Ciò varrebbe specialmente od esclusivamente per i mammiferi, giacchè la mucosa gastrica degli uccelli e rettili assorbe il curare sempre, sì a stomaco pieno come a digiuno. MARTIN-MAGRON e BUISSON affermano d'altra parte, però, che lo stomaco pieno può talvolta assorbire il curare anche durante la digestione, e sembra dunque che la presenza di molto muco gastrico non sia almeno un ostacolo assoluto all'assorbimento del curare. POLLI tentò di spiegare il fatto in quistione per la paralisi dello stomaco che così avesse cessato d'assorbire, ma anche questa opinione fu presto contradetta.

Secondo LUSSANA lo stomaco, sì pieno come digiuno, assorbirebbe bensì il curare, ma l'avvelenamento dell'organismo potrebbe mancare e mancherebbe nella maggior parte de' casi per ciò che il curare assorbito dalle radici gastriche della vena porta verrebbe rieliminato dal fegato assieme alla bile, col che ritornerebbe nell'intestino, dal quale poi

verrebbe cacciato assieme alle feci. Secondo questa opinione, il fegato tratterrebbe il curare, impedirebbe la sua entrata nella vena cava e quindi nel sangue arterioso del sistema aortico, e lo espellerebbe di nuovo colla bile. Questa rieliminazione colla bile, però, avverrebbe così lentamente, che solo piccolissime dosi ne giungerebbero nel retto, onde tanto curare verrebbe assorbito, quanto d'altro canto ne verrebbe eliminato dai reni, e la quantità nell'unità di tempo del curare presente nel sangue non arriverebbe mai alla dose tossica. Lussana injettando del curare in dosi non troppo grandi nella vena mesenterica, non ne vide nessun effetto, mentre la stessa dose injettata nella vena crurale uccise molto rapidamente. È naturale che il curare può diventare letale solo per la sua presenza nel sangue arterioso, e quindi se non arriva nell'aorta, perchè trattenuto nel fegato, deve restar innocuo. Che le dosi grandi uccidono pure, ciò si spiega da questo, che il curare arrivato in troppa quantità nel fegato, arriva anche più facilmente nella cava ascendente per le vene epatiche, e per le anastomosi colla vena azigos, col che giungerebbe nel sistema arterioso, arrivato nel quale comincerebbe a spiegare la sua azione venefica.

Di questo fatto io stesso diedi anche un'altra interpretazione, armonizzante colla precedente (1). Pare, cioè, che il curare venendo trattenuto nel fegato, allorquando è dato in piccola dose, possa bensì in una certa quantità venir rieliminato dal fegato assieme alla bile per venire poi lentamente riassorbito dalla mucosa del retto, ma un'altra parte ne potrebbe poco a poco passare anche subito nella vena cava, e dunque, sempre, però, per ritenzione nel fegato, raggiungere così lentamente il sangue corrente del sistema arterioso, da non accumularvisi mai in quantità letale, ciò che sarebbe tanto meno possibile, quanto più rapidamente i reni eliminano il curare dal sangue. Ma quando il curare venisse introdotto nello stomaco in dose troppo grande, esso si potrebbe più facilmente accumulare nel sangue in tanta quantità da esplicare i suoi effetti velenosi, perchè non solo ne passerebbe maggiore quantità per la vena cava direttamente nel torrente circolatorio, ma ne verrebbe rieliminato anche più colla bile dal fegato, e quindi più ne arriverebbe colle feci nel retto, onde per la doppia via della cava e del retto ne dovrebbe nell'unità del tempo giungere una quantità maggiore nel sangue dell'aorta, quale basterebbe ad avvelenare.

Ultimamente questa quistione fu studiata di nuovo da Gaetano Gaglio, che dopo trovata la glicosuria consecutiva anche all'introduzione del curare per bocca, e dopo istituito degli ingegnosi sperimenti, conchiuse, doversi esso accumulare nel fegato, per cui l'innocuità del curare preso per bocca dipenderebbe non dal non-assorbimento per lo stomaco, ma dall'accumulo e dalla ritenzione nel fegato, che solo lentamente permette al curare di entrare nel circolo sanguigno, ed in quantità così piccola, che ci va di pari passo l'eliminazione per le orine, accresciuta essendo anche la diuresi per la glicosuria. Così Gaglio confermò l'esattezza del giudizio di

(1) Vedi la prima Edizione di quest'opera, vol. II. pag. 136.

Bernard, che il curare preso per bocca ed a stomaco pieno non raggiunge il sistema arterioso, e confermò inoltre il giudizio *mio*, che invece del difficile assorbimento del curare da parte della mucosa gastrica, bisogna mettere il difficile e lentissimo passaggio attraverso il fegato, anche senza il bisogno della rieliminazione pronta per la bile e l'assorbimento posteriore per il retto, che l'ammetteva Lussana, giacchè, difatti Gaglio dimostrò co' suoi originali sperimenti anche questo, che il curare non viene in maggiore quantità eliminato colla bile, nè dal fegato decomposto od alterato: la mucosa gastrica assorbe il curare come ogni altra mucosa e questo avvelena anche per lo stomaco, se si estirpò prima gran parte del fegato: è il fegato che lo trattiene e ne rallenta il passaggio nel sangue della cava.

Che il curare da alcuni animali è meno bene tollerato internamente, ciò deriverebbe inoltre dalle anastomosi di Jacobson tra la vena porta e la vena cava. È da considerarsi in proposito ancora l'assicurazione di Bernard, che anche facendo astrazione dallo stato dello stomaco, l'animale digiuno sia in generale più facile ad avvelenarsi, che l'animale ben nutrito, il che dipenderebbe da ciò che il primo contiene meno sangue. Per la stessa ragione l'animale piccolo si avvelenerebbe meno presto che il grande, perchè il primo, secondo Bernard, possederebbe relativamente più sangue che non il secondo, e quindi respirerebbe relativamente più e consumerebbe più ossigeno, onde avrebbe bisogno anche di una dose maggiore di veleno, che lo uccida; la quale opinione, però, non ci sembra inappuntabile, e già fu contradetta da Moroni e Dell'Acqua.

Similmente alla gastrica, si comporta la *mucosa enterica*, ad eccezione di quella del retto; il curare portato in un'ansa intestinale con due ligature, dalla quale l'assorbimento di altre sostanze continuava, non produsse nessun effetto (Bernard), dovendo passare per il fegato. Come il curare trattato con succo gastrico, così anche quello trattato con saliva, succo pancreatico e bile non perde nulla de' suoi effetti venefici (Lussana).

La *mucosa del retto* lo assorbe prontamente: *il curare applicato per clistere uccide*, od almeno produce gravi fenomeni di avvelenamento, secondo Bernard; causa del che è il fatto, che l'assorbimento nel retto porta il veleno in gran parte per l' ipogastrica direttamente nella cava e quindi nel gran circolo, senza farlo tutto passare per il fegato.

Il curare *injettato nella vescica orinaria* resta innocuo per l'animale sottoposto allo sperimento, mentre l' orina sua uccide tutti gli animali, col cui sangue circolante viene a contatto. Ugualmente la *congiuntiva oculare*, secondo Bernard, non assorbe il curare. All'incontro, secondo Moroni e Dell'Acqua, la mucosa vescicale e la congiuntiva assorbirebbero bensì il curare, ma così lentamente, da non intossicare l'animale sottoposto allo sperimento.

La *mucosa tracheale* e *dei grossi bronchi* non assorbe il curare nemmeno; ma praticata un'injezione di curare per una fistola tracheale in modo che il liquido arrivi nelle *vescichette polmonari*, il curare uccide più o meno rapidamente, secondo che il liquido si è spinto con forza o si è lasciato lentamente scolare nell'albero bronchiale (Bernard).

La *mucosa vaginale* l'assorbe pure prontamente (Moroni, Dell'Acqua), e così anche quella delle *glandole salivari.*

Le *membrane sierose, peritoneo, pleura,* ecc., mostrano pure di assorbire il curare con molta rapidità.

La *pelle rivestita di epidermide* non lo assorbe presso i mammiferi e gli uccelli, e neppure presso le rane, finchè sono rivestite della solita mucosità; in queste ultime, però, quando si trovano molto tempo all'aria, così che scompare il muco che riveste la pelle delle rane nell'acqua, e che la medesima diventa organo respiratorio, il curare viene assorbito anche dalla pelle, ed allora uccide (Bernard). La *cute privata d'epidermide* assorbe il curare prontamente. Secondo Moroni e Dell'Acqua, la pelle, anche fornita di epidermide intatta, non protegge assolutamente, se molto umida.

Per ricapitolare in breve l'azione particolare del narcotico di cui ci occupiamo, possiamo dire: *il curare agisce dunque per mezzo del sangue esclusivamente sui nervi motorii, li paralizza perifericamente,* risparmia i muscoli e gli organi glandolari, come pure i nervi sensitivi ed i centri nervosi, ed *uccide per la cessazione della respirazione* consecutivamente alla paralisi de' nervi motorii animanti i muscoli respiratorii, e provenienti dal midollo oblungato e dal gran simpatico.

L'assorbimento e quindi l'*effetto avvelenante del curare* è potentissimo in seguito ad *injezione ne' vasi* ad *inoculazione in ferite* o piaghe sanguinanti, ad *injezione ipodermica,* ad *injezione nelle vie respiratorie,* come pure è molto pronto in seguito ad *applicazione nel retto* (per clistere), o nella *vagina,* sulla *mucosa delle glandole salivari,* sulle *membrane sierose,* ecc. Portato nello stomaco di mammiferi in dose piccola, venendo il curare assorbito nel suo passaggio per il fegato trattenuto a lungo in quest'ultimo, cosicchè la pronta rieliminazione del sangue compensa la lenta entrata del medesimo nel grande circolo, e no impedisce l'accumulo nel sangue, il curare resta inefficace od è di poco effetto; in dose grande, però, può avvelenare; l'avvelenamento dei mammiferi per lo stomaco riesce più facilmente a stomaco digiuno che a stomaco pieno, mentre gli uccelli se ne avvelenano anche dal gozzo. La vescica orinaria, la congiuntiva e la epidermide dei mammiferi non assorbono il curare, od almeno l'assorbono così lentamente, da non dar luogo ad avvelenamento.

Secondo Moroni e Dell'Acqua, la dose totale interna (per lo stomaco) è fino a 133 volte maggiore di quella che basta ad uccidere se applicata sotto la pelle.

Il curare viene certamente *eliminato dal sangue per le orine;* non è punto assicurato, che, come sostenevano Lussana, Giorgini, Moroni e Dell'Acqua, per tutto il curare assorbito dalle vie digerenti (stomaco, intestino ecc.), almeno parte di esso venga eliminato anche dal fegato mediante la bile (?) (Vedi sopra). È interessante, che, come già accennamo, sotto l'uso del curare le orine contengono sovente zucchero.

La *curaina* si ritrova *nelle orine inalterata,* come dimostrarono Voisin e Liouville, Bidder, Dragendorff e Koch.

Quanto alle sperienze di Voisin e Liouville colle dosi medicamentose sull'uomo epilettico, è da notarsi che le injezioni di 12-15 milligrm. di curarina, producevano sempre entro un'ora uno stimolo irresistibile all'orinare, con apparente aumento istantaneo della secrezione renale, la quale entro 24 ore arrivò, senza che l'ammalato abbia bevuto, a 2 litri; l'*orina era limpida e conteneva zucchero*. È pure da notarsi il violento brivido con scosse convulsive ne' muscoli della pelle e poi ne'muscoli dell'addome, torace, arti e volto, spesso con pelle d'oca e senso di freddo, sbattere de' denti e favella tremula, inceppata. Il polso diventò molle, piccolo, frequente, e sempre dicroto. La temperatura era obbjettivamente elevata, la pelle arida con perdita d'appetito, con sete forte, finalmente, però, coperta di ricco sudore; la respirazione era frequente ed irregolare e più superficiale. L'intelligenza si conservava intatta, i nervi motorii si mostravano più tardi paralizzati. La circolazione ne' capillari era distintamente turbata: ciò dimostrarono il pallore od il rossore della pelle. S'ebbe pure aumento delle lagrime e delle orine.

Quanto alla *terapia dello avvelenamento da curare*, i primi rimedii razionali che si devono applicare subito, sono il *succhiamento pronto della ferita*, praticato anche dagli Indiani dell'America, e l'*allacciatura pronta dell'arto offeso*, se un arto fu ferito e se la legatura è possibile allo scopo di ritardare e di diminuire l'avanzamento del veleno nelle vene. *Dopo avvenuto l'avvelenamento*, l'unico rimedio ragionevole e che veramente può salvare la vita, è la *tracheotomia e respirazione artificiale col mantice applicato alla cannula introdotta nella trachea,* come fu praticata da Brodie, Reynoso, Sewell, Watterton e Bernard.

Non è da tenersi in nessuna considerazione la proposta del *salasso* come mezzo più pronto di eliminare il curare dall'organismo (Moroni, Dell'Acqua) colla susseguente *trasfusione del sangue* (Bernard, Moroni). La *faradizzazione intermittente dei muscoli respiratorii,* come fu proposta da Dell'Acqua, non è sufficiente all'uopo, come risulta dai tentativi dello stesso Moroni. La *stricnina,* proposta come antidoto del curare per la sua azione tetanizzante da Virchow e da Harley, e sostenuta tale da Vella ed Ercolani sperimentalmente, non giova mai a nulla, se la dose del curare era veramente mortale (Bernard); anzi negli esperimenti in cui si diedero curare e stricnina contemporaneamente, e l'uno e l'altra in dose letale, la morte dell'animale avvenne ancora più presto che dopo il curare solo (Bernard, Vulpian). Lo stesso dicasi del *tabacco* e della *nicotina* proposta da Monard e trovate inefficaci già da Basevi. L'*acido tannico*, creduto da Polli antidoto del curare, non ha nessun effetto vantaggioso nell'avvelenamento curarico, e benchè il tannato di curarina sia innocuo (Pelikan), pure l'acido tannico commisto con curare non abolisce l'azione di questo (Pelikan), neppure in soluzione (Moroni). Lo stesso vale dell'*acido gallico* proposto da Pecorara. Furono roposti, inoltre, l'*acido fenico* (Bert) ed il *jodo* (Brainard, Greene), che ugualmente non giovano a nulla. Forse l'*ammoniaca* e l'*alcool* meriterebbero maggiore considerazione in proposito, per dimi-

nuire almeno gli effetti paralitici del curare e per ritardare la morte. La pronta *cauterizzazione della ferita* ne' casi di ferimento con una freccia avvelenata, come può accadere a chi sperimenta col curare, è stata vantata come mezzo profilattico da La Condamine, Herrera e Benzoni, e solo in questo senso si può aspettare qualche vantaggio dall'applicazione topica del *bicloruro di mercurio* (Monard, Oviedo), dell'*acido nitrico* (Fontana), dell'*acido solforico* e della *potassa caustica* (Reynoso), del *cloro*, del *bromo* (Moroni), ecc.

§ 622. — **Parte clinica.**

Il curare è un rimedio troppo pericoloso per non raccomandare la massima circospezione nell'adoprarlo, tanto più che l'effetto più sicuro e più valutabile si ottiene sempre colla sua applicazione esterna, e veramente coll'injezione ipodermica, il quale modo d'introdurlo nell'organismo è appunto il più pericoloso. Nondimeno, il curare non merita l'ostracismo dalla materia medica come voleva Lussana: anzi il suo uso è diventato incontestabilmente importante ed utile in parecchi casi.

Il curare si prescrive anche *internamente*, ed allora lo si somministra in dosi maggiori; ma, come accennammo sopra, là dove è veramente indicato, sarà sempre più utile somministrarlo *esternamente* e sopratutto per injezione sottocutanea, ossia per inoculazione, oppure, secondo le esigenze del caso concreto, per applicazione endermatica o per clistere. Le malattie in cui sembra a me stesso utile e quindi degno della massima attenzione da parte dei medici e chirurgi esercenti, sono per me esclusivamente le seguenti:

1.º Il *tetano traumatico* e quello così detto *reumatico*, nel quale il curare fu creduto possibilmente utile già da Brodie nel 1811, certamente salvò parecchi degli ammalati di tetano su cui fu sperimentato da Vella (a cui resterà sempre il merito di averlo adoprato pel primo nell'*uomo*). Chassaignac, Demme, Spencer Wells, Gherini, Monti, Questa, Jousset, Lochner, Mura, Busch, ed altri. Da noi, a Napoli, fu usato con uguale vantaggio anche da Gallozzi, da Tommasi, da Testa e da Capozzi. Fra questi il Testa lo trovò utile *cinque* volte sopra sei casi, usando, però, contemporaneamente l'oppio, il bagno caldo e le frizioni mercuriali, la quale cura, però, senza il curare in tanti altri casi non diede certamente una simile proporzione di successi. Senza vantaggio, od almeno senza salvare l'ammalato, il curare fu adoprato da Sayre, il primo che lo tentò nel tetano, Salleron, Manec, Follin, Gintrac, Middeldorpff, Schuh, Blasius, Paravicini, Giannelli, Gualla, Ferrini, Concato, Verardini, e varii altri. Io finora non ebbi occasione di sperimentarlo, non essendo capitato nella mia clinica nessun ammalato di tetano grave, di tetano traumatico, ed avendo bastato ne' miei casi di tetano così detto reumatico non molto grave la morfina ed il bagno caldo prolungato e l'assoluta esclusione di ogni stimolo esterno: ma se sono difficile a raccomandare tanti altri rimedii che non ho sperimentati io stesso, credo si possa raccomandare l'uso nel tetano grave, non solo per-

chè gli sperimenti fisiologici di un BERNARD ci indicano chiaramente il modo d'agire del curare, ma ancora per ciò, che i risultati ottimi, la proporzione vantaggiosa de' casi di favorevole esito, dietro la testimonianza di illustri medici e chirurgi sono tali, da inspirare fiducia nel curare per il trattamento del tetano grave. Del resto, anche SERRES, JULES CLOQUET, RAYER, JOBERT (DE LAMBALLE), e lo stesso FOLLIN sono fautori del curare.

Anche negli animali affetti da tetano si sperimentò il curare; ma mentre SEWELL guarì con esso due casi, HERLEY, MORONI e DELL'ACQUA non ne ebbero che dubbii o transitorii vantaggi.

2.° L'*avvelenamento da stricnina.* È certo che la stricnina non deve essere stata presa in tal dose da rendere necessaria, per l'assopimento de' sintomi da essa prodotti, una dose di curare che per sè potrebbe riuscir mortale. Tanto è assicurato, che il curare con o senza stricnina, quando si dà in dose letale, certamente uccide, benchè sotto il suo uso l'avvelenato da stricnina muoja un po' più tardi; certo è che la stricnina, data ad un animale previamente curarizzato con una dose letale, come pure la stricnina data in dose letale assieme ad una dose letale del curare, non fa che accelerare la morte, perchè non sono veri antidoti questi due veleni, come benissimo sostennero BERNARD e VULPIAN contro VELLA ed ERCOLANI. Ma, d'altro canto, non si può negare assolutamente. che, se la stricnina non giova contro dosi letali di curare, le *dosi medicamentose di curare* possano salvare la vita anche ad uno che abbia preso una *dose per sè letale di stricnina.* Questo almeno risulta dalle sperienze di HARLEY, come pure dagli sperimenti interessantissimi di VELLA, fatti da esso in presenza di PIRIA e di TOMMASI a Torino, come anche in presenza di BERNARD a Parigi; ciò risulta, inoltre, anche da qualche sperienza di MORONI. — Le sperienze di RICHTER, che pure si citano fra quelle favorevoli in proposito, non provano nulla, perchè gli animali avvelenati da stricnina furono curati non solo col curare, ma ancora colla respirazione artificiale, fino alla completa eliminazione della stricnina per le orine, ed è noto che la respirazione artificiale col mantice introdotto nella trachea aperta, è il migliore mezzo anche contro l'avvelenamento da stricnina, benchè ROSSBACH, pure su animali sperimentando, voglia mettere in dubbio perfino (ma credo ingiustamente dopo quanto io stesso vidi in proposito e dopo anche gli sperimenti di SCHIFF) l'influenza della respirazione artificiale sull'avvelenamento da stricnina. — Bisogna finalmente concedere, che il curare giova almeno sintomaticamente anche ne' gravi casi di avvelenamento da stricnina, non già salvando la vita, ma bensì diminuendo le convulsioni atroci.

Vantaggi sintomatici e transitorii, ma certamente non essenziali, si potranno ancora ottenere:

3.° Nell'*epilessia.* Varii autori, fra questi lo stesso BERNARD, ammettono che il curare possa riuscire utile in questa malattia, e forse guarirla: io credo, invece, che potrà trovare la sua indicazione razionale in

quelli accessi formidabili e di lunga durata, che per la continuata e forte compressione di tanti vasi periferici, minacciano la vita dell'ammalato per emorragia cerebrale o polmonare. Credo che in questi casi al curare si potrà ricorrere come a mezzo calmante, a rimedio dell'accesso, ma sono sicuro che non si può sperarne un'influenza vantaggiosa sulla malattia stessa. THIERCELIN stesso, che tanto encomiò il curare contro l'epilessia, non ne ebbe che una diminuzione nel numero e nell'intensità degli accessi, e ciò dopo averlo adoprato endermicamente a 3-5 centigrm. al giorno per due mesi intieri! — Lo stesso risulta dagli sperimenti terapeutici di VOISIN e LIOUVILLE. — PERINI, invece, per quanto m'asserì oralmente, avrebbe pure ottenuto in due casi di epilessia notevole miglioramento, in altri due un successo completo (?). I casi più favorevoli sarebbero finora quelli pubblicati da BENEDIKT. Questo distinto neuropatologo trovò pure abbastanza spesso ne' casi di lunga durata il curare privo od almeno povero di vantaggio; ma in parecchi casi più recenti l'essere mancati gli accessi di epilessia per più d'un anno, potrebbe far sperare, che si possa ottenere col curare anche la guarigione completa della malattia. Io, però, devo ricordare in proposito, che ciò sembra possibile anche con altri mezzi, per cui non spetterebbe in ciò una lode particolare al curare; io almeno ho ottenuto la mancanza di accessi per quattro anni coll'uso di nitrato d'argento, e di tintura arsenicale di Fowler, e benchè avessi in seguito perduto gli ammalati di vista, mi posso credere ugualmente autorizzato a ritenerli guariti. Innegabili vantaggi offre contro l'epilessia oggi il bromuro di potassio, dato in grandi dosi: almeno *dopo* questo rimedio gli accessi diventano più rari e tante volte, almeno finchè si continua il bromuro, non tornano. Vale a dire, sopra molti epilettici vi hanno sempre alcuni che sembrano guarire e che forse guariscono davvero, si impieghi l'atropina, il nitrato d'argento, il bromuro di potassio, l'arsenico, la valeriana e così via, oppure il curare. Quest'ultimo, però, se non lo credo *finora* un antiepilettico buono e sicuro, lo stimo sempre importantissimo nella cura di accessi epilettici pericolosi per la loro eccessiva violenza e durata: ma *per tener lontani* gli accessi epilettici, vale certamente il bromuro di potassio assai più del curare. — Lo stesso vale per la *curarina* adoperata contro l'epilessia da BEIGEL.

4.° Nel *tic convulsivo*, ossia *spasmo facciale o mimico*. Si conosce un caso di questa malattia, che però fu di origine così detta reumatica, il quale guarì col curare adoperato da GUALLA. Se da ciò possiamo inferire che il curare potrebbe forse giovare contro altri casi di origine reumatica, non dobbiamo, però, sperarne senz'altro un effetto in tutti i casi di tic convulsivo.

5.° Nelle *convulsioni cloniche* in generale, e specialmente anche in quelle *isteriche*, nelle quali il curare potrà pure giovare solo sintomaticamente, ma mai contro la malattia stessa. Si è tentata l'injezione curarica da SCHIVARDI e TEBALDI in un caso di neuropatia particolare con convulsioni cloniche, estasi, catalessi, letargo . . . (caso che mi sembra un isterismo ricco di forme sintomatiche, come se ne ebbero nel medio evo ne' conventi femminili), ma senza alcun effetto.

Nessun vantaggio puossi aspettare dal curare:

6.° Nella *rabbia* la quale non potrà mai guarire col curare, si consideri la questione, giacchè il tetano stesso è qui soltanto un sintomo, sotto il punto di vista teorico, o sotto quello della sperienza pratica. Sono stati fatti varii tentativi di cura da VULPIAN, da GUALLA e da altri, ma non si osservò neppure un leggero miglioramento sintomatico e transitorio, come si sarebbe potuto sperarlo teoricamente, degli spasmi tetanici, che colgono l'ammalato.

7.° Si è tentato come mezzo *sintomatico* e per abbreviarne la durata: nella *corea*, nella quale BEIGEL sperimentò, ma con effetto negativo, la curarina.

8.° Fu proposto il curare da MORONI e DELL' ACQUA, anche nelle *neuralgie*, specialmente nella *emicrania*, *prosopalgia*, *ischialgia*, ecc., dove, però, non comprendo come potesse giovare, stantechè non agisce sui nervi sensitivi.

DOSE E MODO D'AMMINISTRAZIONE. — La dosatura del curare è quasi impossibile venga giustamente precisata. Non si dimentichi che non ogni curare del commercio è uguale, e che sarebbe buono sperimentarlo nell'animale prima di applicarlo sull' uomo, altrimenti o non si ha nessun effetto, o si corre rischio di avvelenare.

Per la *injezione sottocutanea* giustamente preferita da VULPIAN, è da raccomandarsi molto la seguente soluzione adoprata da GALLOZZI, la quale incirca in ogni quattro gocce contiene un centigrammo di curare:

P. Curare puro 0,05
Sciogli con esattezza in
Acqua distillata di fonte 1,00

e si injetta colla siringa di Pravaz, o meglio con quella di Lüer; si suole injettare 1-3 centigrammi per volta, ripetendo l' injezione ogni giorno, o soltanto ne'giorni alternanti, secondo il bisogno del caso speciale. Nel tetano si aggiunge a questa prescrizione ancora il bagno caldo, e, secondo le circostanze, l'oppio, oppure il cloroformio (GALLOZZI). — Da queste differiscono molto le dosi adoprate dagli altri. JOUSSET, per esempio, dice che il migliore curare injettato in dose inferiore a 7-8 centigrm. nel tetano, non giova a nulla (ciò che fu confutato da GALLOZZI, TOMMASI, CAPOZZI, perchè ebbero migliore curare), e che lo si debba injettare almeno alla dose di 10-20 centigrm. in una volta, ripetendo l'injezione dopo alcune ore, dunque più volte al giorno. Egli consiglia di sperimentarlo sul coniglio, e se per un robusto coniglio del peso di 2-3 chilogrm. la dose massima del curare non sorpassa i 3-5 milligrm., ce ne vorranno per l'uomo 10-20 centigrm. BROCA consiglia di non adoprare mai più di 5 centigr. per un' injezione, e di non ripeterla se non coll' intervallo di due ore; meglio ancora stimerebbe dosi più piccole con intervalli minori. CORNAZ injettò sotto la cute 3-50 milligrm. per volta, GINTRAC 8-20 centigrm. al giorno. — BENEDIKT ripeteva nell'epilessia le injezioni 3 4 volte la settimana, adoperando ogni volta $1/2$ centigrm. incirca di

curare. VOISIN e LIOUVILLE impiegarono 10-15 centigrm. per injezione. Queste grandi differenze nella dose trovata utile si spiegano appunto per la straordinaria differenza che si nota nelle varie specie di curare di diversa provenienza (Vedi il § seguente).

Più comoda, ma certamente meno efficace, od almeno malsicura ne' suoi effetti, è l'*applicazione endermatica* del curare, per la quale lo si dovrà applicare sulla località denudata della pelle per mezzo d' un vescicante — oppure, come è necessario là dove non c'è tempo da perdere (per es. nell'avvelenamento da stricnina, quando non si ha subito a mano la siringa di Pravaz o di Lüer), per mezzo del fuoco, di un zigaro acceso, ecc. VELLA, fautore principale dell'applicazione endermatica, usò una soluzione di 10-75 centigr. in 30-50 grm. d'acqua, che applicò dapprima ogni tre ore e dopo il quinto giorno ogni cinque ore. GOSSELIN applicò 15 milligr. con zucchero (sarebbero migliori 1-2 centigrm. d'amido) ogni tre ore. — *Sulle ferite del tetano traumatico* BROWN-SÈQUARD applicò 20 centigrm. in 30 grm. d'acqua. e SKEY soli 10 centigrm. in 30 grm. d'acqua. — Per l'*injezione nel retto* si impiegheranno 4-20 gocce della suddetta soluzione di curare, che si diluiranno con 100-200 grammi d'acqua tiepida: si guardi bene dall'adoprare un clistere più voluminoso, perchè altrimenti non sarebbe ritenuto nel retto. — Si noti che tutte queste dosi valgono per uomini adulti: per bambini e donne si dovrebbe essere molto più cauti.

Quanto alla dose del curare necessaria per l'*uso interno*, è certo che deve essere molto maggiore, ma non è finora rigorosamente stabilita per l'uomo. BROCA preferisce l'uso interno del curare a quello esterno, perchè se la dose non è troppo grande, l'effetto si mostra poco a poco dopo una mezza od una intiera ora, e se ne può sorvegliare lo sviluppo e quando mai minacciasse di diventare troppo grande, lo si potrebbe sempre diminuire con vomitivi od anche coll'introduzione di alimenti. Io, però, ritengo la somministrazione interna per la più pericolosa, appunto perchè, per la efficacia del rimedio, si richiedono dosi grandi di curare onde ne giunga abbastanza nel sangue del grande circolo, e non si può essere mai sicuri che nel caso speciale le condizioni dell'arrivo in esso del curare non siano più favorevoli di quanto forse si sarebbe sperato — nel qual caso l'individuo resterebbe avvelenato. Sul cane trovò LUSSANA, che mentre 1 centigrm. applicato sotto la pelle uccideva l'animale, la dose tossica per l'uso interno era di 1 $^1/_2$ grm. e da ciò possiamo dedurre, che se all'uomo preso da tetano, si possono injettare impunemente 3 centigrm. (e come dicemmo sopra, anche molto più) sotto la pelle, la dose terapeutica interna sarà di 5-10 centigrm. per volta e di 1-2 grm. al giorno, e forse ne sarà richiesto anche molto di più per vederne gli effetti, specialmente se si tratterà di un curare non tanto efficace (Vedi sopra e confronta il § seguente). FONTANA determinò come dose letale interna per l'uomo quella di 4 grm., MARTIN-MAGRON e BUISSON la stimarono di 6 grm. — Come dose medicamentosa interna, BROCA consiglia la seguente formola:

P. Curare ottimo	1,00
Acqua distillata	200,00

Dà. S. Ogni mezz'ora un cucchiajo.

Al curare sarebbe da preferirsi la *curarina* sperimentata da Preyer, e specialmente il *solfato di curarina*, che il medesimo Preyer preferisce al cloridrato ed acetato di questo alcaloide. Siccome la medesima spiegherebbe un'azione venti volte più forte del curare, le dosi si dovrebbero diminuire in proporzione. Perciò per le injezioni sottocutanee si dovrebbe limitarne la dose a 2 milligrammi incirca, e per l'uso interno a 5 centigrm. al giorno. Io senz'altro preferirei la curarina al curare, perchè quest'ultimo si trova nel commercio in qualità così diverse, e quindi di un'azione così differente, che non si è mai sicuri della droga, se non fu previamente sperimentata riguardo alla sua forza sopra un animale. Ma disgraziatamente anche le dosi della curarina non sono finora rigorosamente stabilite, e l'asserzione, che la curarina è 20 volte più forte del curare, non è nemmeno esatta, giacchè si sono introdotti per injezione ipodermica fino a 13 milligrm. di solfato di curarina negli adulti, e fino a 5 millig. ne' ragazzi, senza produrre l'azione curarica precisa (Husemann). Anzi, secondo Dragendorff e Koch, la curarina supererebbe in forza appena il curare da cui fu preparata.

§ 623. — Parte farmaceutica.

Il curare è un veleno da freccia, di cui si servono i popoli selvaggi dell'America meridionale, specialmente del Brasile, per avvelenare le loro frecce da caccia Esso fu portato in Europa per la prima volta nell'anno 1535, quando Diego de Ortaz mandò alla corte di Madrid assieme a dell'oro parecchie frecce avvelenate. Nel 1595 Walter Raleigh ne portò delle altre, e da allora in poi le notizie sul curare si diffusero maggiormente in Europa, e varii altri viaggiatori, come Artieda, Acunja, Gilius, Hartsinck, de las Casas, de la Condamine, Bancroft, Schreber, de Paw, Martius, ecc., ne parlarono ancora. Ma non ostante le notizie di questi viaggiatori e la curiosità degli Europei destata in proposito del curare, e non ostante gli esperimenti di Muschenbroek, Albinus e van Swieten, nulla si seppe di positivo su questo importante veleno, finchè Humboldt, Schomburgk, Watterton, Clapperton, Boussingault, Goudot e De Castelnau avessero raccolto delle notizie positive in questo proposito, e finchè Bernard, Vella, Oehl, Kölliker, Pelikan ed altri l'avessero fatto argomento delle loro importanti ricerche.

Quello, però, che oggi non si sa neppure ancora, è l'origine, la vera provenienza del curare. Che cosa è il curare? Esso è certamente un mescuglio di varie sostanze, preparato dalle varie tribù di selvaggi in modo diverso, per cui il curare del commercio non è sempre lo stesso, non ha sempre la stessa violenza di azione, e, come dicemmo nel paragrafo precedente, non si può stabilire una dose terapeutica esatta che valga per tutte le specie di curare, che si trovano nel commercio o che potranno ve-

nirci portate dall'America. Secondo HUMBOLDT, il curare è un composto preparato colle corteccie di una certa lianea (*Lasiostoma Curare Humboldt* e *Bonplandt*, col sinonimo di *Rouhamon guianensis Aublet*, famiglia delle *Apocyneæ*, alle quali spetta pure il genere *Strychnos*) e con altri vegetali, e si prepara dai selvaggi per mezzo dell'ebollizione (HUMBOLDT); ma alcune tribù sogliono aggiungervi veleno di serpenti, formiche di foresta, fors'anche veleno di rospi, ecc. Quanto al principio attivo, la curarina, l'opinione più comune vuole che provenga da una Stricnacea, e specialmente dalla *Strychnos toxifera Schomb.*; od almeno — e ciò sarà forse più esatto — da un'Apocinea (giacchè le *Apocyneæ* sono una grande famiglia che abbraccia anche i generi *Strychnos* e *Lasiostoma*), e BUREAU avverte che le specie di *Strychnos* contenenti stricnina e brucina, sono dell'antico mondo, mentre quelle contenenti curarina appartengono al nuovo mondo (1). KOSTELETZKY, invece, sosteneva che la curarina provenga da una specie di *Paullinia* (Fam. *Sapindaceæ*), particolarmente dalla *Paullinia Curaru L.*, e probabilmente è così, giacchè i frutti di questa *Paullinia* furono rinvenuti in una specie di curare del commercio da BERNARD e PREYER, e sperimentati sulle rane dai medesimi autori, furono trovati anche assai velenosi e di simile azione al curare. Altri ancora riferiscono il curare alla *Paullinia pinnata St. Hillier*, conosciuta nel Brasile sotto il nome di *timbo*, e che sarebbe impiegata almeno dai Botocudi nella preparazione del loro veleno da freccia. Anche il *Cocculus Amazonum Mart.* è nominato fra le piante in proposito, specialmente per il curare di ticunas. ROULIN e MORONI credono, invece, che il curare non sia che succo di rospo essiccato, ciò che è certamente falso (2). Ma probabilmente le diverse specie di curare del commercio, quali sono anche distinte con nomi diversi, benchè di suono somigliante, provengono anche da piante diverse.

Come i selvaggi delle Indie orientali usano il termine di *Upas* per indicare i loro veleni da freccia, così quelli dell'America meridionale usano il termine di *Urari* come nome collettivo, per il quale da noi si adopra pure il termine di *Curare*, e sembra che si debbano distinguere quattro specie principali di Urari, le quali probabilmente tutte quante hanno un carattere principale, ma forse provengono da piante diverse

(1) MORONI si mostra a torto dubbioso e quasi meravigliato che il clima possa esercitare un'influenza tanto grande sugli stricnici da cangiarne siffattamente le proprietà chimico-fisiologiche. Ma qui non si tratta della stessa pianta, ma bensì di *specie diverse*, e forse di *generi diversi*, che possono contenere sostanze diversissime. Il *Solanum tuberosum* che ci dà la patata, il *Solanum Lycopersicum* che ci dà il pomodoro, ed il *Solanum betaceum* col suo frutto ugualmente mangereccio, appartengono allo stesso genere del *Solanum Dulcamara* e del *Solanum nigrum* che sono velenosi, ed alla stessa famiglia a cui appartengono la velenosissima *Atropa Belladonna* colla atropina, la *Nicotiana* colla nicotina, e tante altre piante potentemente velenose, e le mandorle come semplici varietà di una stessa specie, sono ora dolci, ed ora amare per amigdalina e sviluppo d'acido cianidrico.

(2) È interessante che SCHORAS e SICARD hanno ottenuto da un *Agaricus* delle selve europee una sostanza cristallizzabile azotata, alcalina, di odore penetrante, che agisce sui nervi motorii delle rane al pari del curare e che avvelena per la sola inalazione.

come dicemmo sopra, e differiscono nel modo della preparazione e per le varie aggiunte che le diverse tribù vi fanno. Queste quattro specie principali sono: 1.° Il Vurara o Macusi-urari; 2.° il Curara o Urari-uva; 3.° il Ticunas o Urari-sipo; 4.° il curare di Para.

Il *Vurara* o *Macusi-urari*, che nel commercio si trova pure detto Curare, è il più forte dei veleni da freccia americani, che proviene dalla Gujana e dal Rio franco, ecc.; si trova conservato in frutti scavati della *Cucurbita lagenaria L.* e, secondo SCHOMBURGK, consiste della corteccia e dell'alburno di *Strychnos toxifera Schomb.* (secondo VAN HASSELT, anche di *Str. cogens* e *Str. Schomburgkii*), ma contiene anche una specie di *Cyssus* ed una *Xanthoxylea* ed oltreciò un po' di succo di *Jatropa Manihot Pohl* (Fam. *Euphorbiaceæ*). HEINTZ vi trovò come principio attivo una sostanza estrattiva gialla, azotata, che probabilmente era cuarina impura.

Il vero *Curara* od *Urari-uva* sarebbe, secondo gli uni, composto di *Strychnos* e *toxifera* e *Lasiostoma Curare Humb.* (*Apocyneæ*), secondo gli altri, proverrebbe dal *Rouhamon Guyanensis*, verrebbe conservato in vasi di argilla e proverrebbe specialmente dall'Orenoco (SCHOMBURGK). Contiene curarina ed è meno forte del Vurara.

Il *Ticunas*, conosciuto da più lungo tempo in Europa, ma meno studiato, proviene dal fiume delle Amazzoni, e, oltre di contenere Stricnacee e Lasiostoma, conterrebbe anche il *Cocculus Amazonum Mart.* (Fam. *Menispermeae*), e si crede che contenga picrotoxina. Secondo FONTANA, un mezzo milligrammo ucciderebbe gli animali per inoculazione.

Il *Curare di Para* sembra provenire dalla *Paullinia Cururu* (*Sapindaceae*).

Nel commercio il curare proveniente dalle sponde del fiume delle Amazzoni si trova in piccoli vasi d'argilla; quello proveniente dal Brasile in zucche scavate (così dette « calabasse »). Secondo CL. BERNARD, il curare conservato ne' vasi d'argilla sarebbe più di quello nelle « calabasse »; ma il curare della stessa provenienza varia sovente assai in forza.

Il curare è una sostanza solida, di aspetto resinoso, bruno-nerastra, solubile in gran parte nell'acqua e nell'alcool, specialmente riguardo al suo principio attivo. Pare si conservi per moltissimo tempo senza alterarsi, specialmente se conservato al secco: BERNARD trovò efficacissime le frecce avvelenate da quindici e più anni. Il calore secco non altera le proprietà tossiche del curare, come non le altera l'ebollizione, e, secondo BERNARD, lo si può conservare per molti anni al freddo anche in soluzione acquosa; secondo altri, però, come ROULIN, l'umidità ne indebolirebbe l'azione, ed i selvaggi lo conserverebbero sempre all'asciutto e di quando in quando l'esporrebbero al fuoco. — Secondo SCHROFF, il curare si conserverebbe ben per lunghissimo tempo, in recipienti di argilla fino per *cento anni* conserverebbe la sua efficacia. — Forti correnti d'ozono ne distruggono l'efficacia (R. RICHTER).

Sotto il microscopio il deposito di una soluzione acquosa di curare

presenta delle piccole cellule e de' corpuscoli simili a quelli dell'amido, ma privi della reazione caratteristica di questo al jodo.

Il principio efficace del curare è la *curarina*, una sostanza solida, trasparente nelle lamine sottili, non volatile, di colore bianco-giallo, di sapore amarissimo, di reazione alcalina, assai igrometrica, molto solubile con colore rosso nell'acqua e nell'alcool, non che nella saliva, nel succo gastrico, nella bile, nel sangue, nelle orine ed in tutti gli altri umori animali, siano di reazione acida, alcalina o neutra, insolubile nell'etere e nell'olio di trementina. La formola chimica della curarina è $C_{10}H_{15}N$ (Preyer). Coll'acido nitrico prende un colore rosso di sangue, coll'acido solforico concentrato, un bel colore azzurro. Anche l'acido solforico col cromato di potassa con ferrocianuro di potassio o col perossido di piombo, dà distinti coloramenti rossi, ed anche l'esame galvanico-chimico dà alla soluzione di curarina un coloramento rosso alla lamina di platina dell'anode (Pelikan). Ma queste reazioni non giovano certamente per distinguere sicuramente la curarina, perchè ad eccezione del colore rosso per acido solforico concentrato, che dà la *curarina pura*, sono quasi le stesse della stricnina, ed il migliore reagente della curarina, come si esprime Bernard, è la vita. Il cloro ed il bromo distruggono le proprietà tossiche del curare, se furono contemporaneamente con esso applicate in una ferita, e neppure l'ulteriore separazione del cloro o bromo per iposolfito e carbonato di soda, gli restituisce le proprietà tossiche, mentre il jodo ritarda, ma non abolisce completamente la sua azione. La curarina si diceva sempre non cristallizzabile, ma, secondo Preyer, cristallizza in prismi quadrangolari, ed è l'unico alcaloide vegetale privo di ossigeno che cristallizzi.

La curarina si prepara, secondo Boussingault e Roulin, estraendo il curare polverizzato con alcool bollente, evaporando la soluzione alcoolica, ridisciogliendo il residuo in acqua, separandone la sostanza resinosa bruna insolubile, scolorando la soluzione acquosa rossa con carbone, e precipitandola con una infusione di galle turche, col che si ottiene un precipitato bianco-giallognolo, amaro, il quale si lava bene e si fa bollire in acqua e si ridiscioglie coll'aggiunta di acido ossalico; a questa soluzione si aggiunge della magnesia usta fino alla soprasaturazione, da rendere la reazione alcalina, si filtra, si evapora e si ottiene un residuo che si scioglie completamente nell'alcool, e si concentra per evaporazione spontanea, col che si ottiene la curarina di consistenza sciropposa e la si evapora ancora nel vacuo, per ottenerla di consistenza solida. — Pelletier e Petroz preparano la curarina estraendo il curare coll'alcool, trattando l'estratto alcoolico coll'etere onde levarne le parti grasse e resinose, sciogliendo il residuo nell'acqua, precipitando le sostanze estranee coll'acetato neutro di piombo, e riprecipitando l'eccesso di questo coll'acido solfidrico, decolorando la soluzione col carbone, filtrando, evaporando, scacciando l'acido acetico con un po' di acido solforico avvalorato di alcool assoluto, levando l'alcool coll'evaporazione, l'acido solforico coll'idrato di barite e l'eccesso di questo coll'acido carbonico, e concentrando finalmente il liquido al bagnomaria ed essiccando il residuo, che è la curarina nel vacuo.

La curarina dà sali con varii acidi; notiamo il *solfato, cloridrato* ed *acetato di curarina* che sono solubili e velenosi, venti volte più del *curare*, ed il *tannato di curarina* che è innocuo, secondo PELIKAN, benchè nel mescuglio di acido tannico e di curare quest'ultimo conservi le sue proprietà velenose.

Alcuni, fra cui specialmente WITTSTEIN, assicurano che nel curare si trovi almeno in singole specie, anche *stricnina* o *brucina;* ma è probabile che qui siano occorsi degli sbagli per la somiglianza della reazione della curarina con quella della stricnina, giacchè quel curare esaminato da WITTSTEIN, mostrò negli animali in cui lo sperimentò SCHLOSSER, tutti gli effetti della curarina, e nessuno della stricnina.

Per la dimostrazione del curare ne' cadaveri agli scopi della medicina forense, potrebbe giovare l'estrazione alcoolica dei visceri, specialmente del fegato e del sangue, con ripetuta filtrazione, soluzione alcoolica e concentrazione; il liquido concentrato si injetterebbe nel sangue di animali, su cui se ne studierebbero gli effetti, e si tenterebbe pure la reazione coll'acido solforico concentrato, che la dovrebbe tingere in azzurro distinto. Nelle orine si potrebbe ricercare il zucchero.

FAMIGLIA IV. — NARCOTICI ACRI PNEUMOPLEGICI.

1. *Foglie di Nicoziana. Foglie di Tabacco.*

Folia Nicotianæ.

§ 624. — **Azione fisiologica e tossicologica della nicotina.**

L'azione del tabacco dipende principalmente dalla *nicotina* che esso contiene, giacchè la *nicozianina* o *canfora di tabacco* non spiega grande influenza (salvo un senso particolare di stimolazione sulla lingua e sulle fauci, e sternuto se applicata sulla mucosa nasale, e cefalea, nausea e rutti, se presa internamente, secondo HERMBSTÄDT, a 3 centigrm. per volta), e l'*acido nicozianico* non è ancora studiato ne' suoi effetti.

La *nicotina* è il più velenoso fra gli alcaloidi narcotici, secondo SCHROFF sedici volte più forte della coniina, e solo l'acido cianidrico puro ed il curare possono fargli concorrenza nella rapidità dell'azione venefica e nello spiegarla in tenuissima dose. Dopo BERZELIUS, che pel primo riconobbe la intensa azione di questo veleno e con una goccia sola uccise rapidamente un cane, seguirono gli sperimenti di ROQUES e più tardi quelli di ORFILA, BERNARD, STAS, VAN DEN BROECK, VAN DEN CORPUT, LEONIDES VAN PRAAG, VLEMINCKS, ALBERS, COGSWELL, KÖLLIKER, SCHROFF, REIL, WERTHEIM, e fra noi quelli di VELLA, BERUTTI, e GASTALDI.

Tutti gli animali soccombono a piccolissime dosi di nicotina: però i cani che muojono dopo $^1/_2$-2 gocce ed i conigli che muojono dopo $^1/_4$ di goccia di nicotina, le resistono anche meglio dei gatti. I pesci la tollerano meglio che le rane, le mosche ed i miriapodi meglio che le farfalle ed i ragni.

Presa *internamente*, in una dose che *avvelena acutamente*, la nicotina produce, secondo Orfila, Albers e Schroff, sopratutto un intenso dolore sulla *lingua* ed una macchia gialla. Il primo è conseguenza di un'*azione irritante* di questo alcaloide, confermata anche da Kölliker, ma la quale regolarmente non si spinge fino alla cauterizzazione (van Praag, Freschi); in ispecie la macchia gialla non dipende in generale che dal colore bruno della nicotina. Ma benchè la pluralità degli sperimentatori neghi alla nicotina ogni influenza cauterizzante, pure la si è più volte osservata, ed a ragione van Hasselt avverte dietro le sue sperienze, che nicotina molto concentrata (quasi anidra) possa spiegare anche un'azione leggermente caustica. Certo è che nel caso di avvelenamento commesso dai *Bocarmé* e subito da *Fougnies*, la nicotina ha dato distintissime escare, mentre in un altro caso osservato da Fonssagrives e Besnou non si ebbe traccia di cauterizzazione.

Anche nelle *fauci* e nell'*esofago* si avverte un forte bruciore o senso di asciuttezza e di grattamento (Schroff, Dvorzak e Heinrich, Reil). Si nota, inoltre, in molti casi un considerevole aumento della secrezione salivare (Bernard, van Praag, Schroff).

Nello *stomaco* e talvolta anche nel *duodeno*, la nicotina produce una *forte iperemia* (Albers), ma solo allorquando la dose non era tanto grande da uccidere l'animale in breve tempo (van Praag); anche il *vomito*, che qui è d'origine nervosa centrale e non locale gastrica, non si manifesta che dopo le dosi minori (Orfila, van Praag, Schroff), perchè le dosi troppo grandi paralizzano troppo presto, e quindi rendono impossibile il movimento riflesso del vomito. L'addome per lo sfiaccamento degli intestini regolarmente si fa meteorico e continua così, finchè i flati e le *scariche più o meno violente* (ma non diarroiche) liberano il ventre. Come s'intende, anche queste non hanno luogo che ne' casi in cui la paralisi non è eccessiva, ma in cui è possibile la guarigione. La paralisi del retto conduce spesso ad incontinenza delle feci.

Lo *stomaco* assorbe la nicotina prontissimamente, e perciò essa spiega quasi di repente i suoi effetti nell'organismo intiero. La nicotina, secondo Bernard, agisce specialmente sui nervi, sui muscoli, e sul sistema vascolare sopratutto.

Quanto alla *circolazione*, il polso diventa ne' mammiferi dapprincipio più frequente, ma in pari tempo più debole, e poi aritmico (Orfila, van Praag, Schroff, Bernard); qualche volta, ma non sempre, dopo il costante aumento nella frequenza, si osserva più tardi, oltre la aritmia, che è ugualmente costante, anche una diminuzione nella frequenza delle contrazioni cardiache. In ogni caso è evidente l'azione deprimente sul cuore, conosciuta già da Brodie, benchè nelle rane le sue contrazioni continuino ancora per molto tempo (Kölliker). La nicotina non agisce sul muscolo del cuore, che può battere senza influenza nervosa, ma per mezzo de' nervi (del vago) altera la sua funzione, accrescendo sopratutto la frequenza delle sue contrazioni. Ma il vago non ha perduto la eccitabilità perchè galvanizzato ancora arresta il cuore (Bernard). Non è dunque il cuore che è paralizzato primieramente. È in ispecie il sistema capil-

lare, che subisce l'azione della nicotina: nella membrana nuotatoria della rana avvelenata si vedono (VELLA) vuotarsi le arterie e dilatarsi i capillari, perchè le prime si contraggono per la propria elasticità, e nelle ultime prevalgono gli elementi contrattili, che vengono paralizzati. Le arterie si vuotano, la loro tensione diminuisce assai, talvolta discende fino a zero. Secondo BLAKE, i primi ad essere affetti sono i capillari del polmone. Anche secondo BERUTTI la circolazione nelle piccole arterie (della lingua) sarebbe accelerata, mentre ne' capillari si accumulerebbero i globuli sanguigni. PEREIRA, all'incontro, ritiene come causa del perturbato circolo la affezione primaria del simpatico, e HENKEL quella del midollo oblungato. Secondo TRAUBE, ROSENTHAL e KROCKER le piccole dosi di nicotina agirebbero dapprima eccitando i nervi regolatori del cuore, ed in minor grado anche il sistema nervoso muscolomotorio del cuore, giacchè produrrebbero depressione ed arresto del cuore anche dopo recisi i vaghi, non però dopo paralizzati i vaghi coll'atropina: le dosi maggiori paralizzerebbero presto, anche mantenendo artificialmente la respirazione tanto il sistema regolatore quanto quello eccitomotore del cuore, aumentando la frequenza e diminuendo la energia delle contrazioni cardiache, e tuttociò, senza che la morte avvenisse per paralisi del cuore. SURMINSKY, BASCH ed OSER dimostrarono, che la nicotina accresce dapprincipio notevolmente la *pressione del sangue*, mentre più tardi la diminuisce per un'*azione deprimente sul centro vasomotorio*.

Molto più considerevole e più chiaro è l'effetto della nicotina sulla *respirazione*. Questa viene in principio accelerata, ma manifestamente si effettua a grande stento e perciò diventa ansante e sibilante (ORFILA, BERNARD, VAN PRAAG, SCHROFF); l'atto respiratorio avviene come a sbalzi, e più tardi (non sempre, ma abbastanza spesso) ha luogo anche un più o meno notevole ritardamento nella respirazione col senso della più tormentosa ambascia. Questi disturbi respiratorii risultano dalla paralisi del centro respiratorio e dei nervi vaghi, la quale conduce alla *inerzia dei muscoli respiratorii*, che continuano a contrarsi solo a stento, a riprese e senza energia. Il rumore sibilante dell'inspirazione, che da CL. BERNARD fu attribuito alla discesa più rapida del diaframma, si crede da VAN PRAAG dovuto ad un ristringimento della laringe per gonfiamento della mucosa. VAN HASSELT osservò accessi di asfissia, dai quali l'animale già apparentemente morto, si risvegliò ancora. VAN DEN CORPUT trovò dopo morte forte iperemia polmonare, e talvolta perfino focolai emorragici. Sul cuore e sui polmoni, secondo BERNARD, la nicotina agisce paralizzando il pneumogastrico; sul sistema vascolare capillare paralizzando il gran simpatico; tagliati i pneumogastrici, la nicotina non agisce più su polmoni e cuore, e quindi ha questo effetto per l'intervento del sistema nervoso centrale. Secondo ROSENTHAL, l'azione della nicotina sulla respirazione, che dapprima è eccitante e poi paralizzante, è indipendente dai vaghi, e secondo TRUHART l'atropina aumenta ancora la frequenza di respirazione, provocata dalla nicotina, mentre diminuendo la secrezione de' bronchi accresciuta dalla nicotina, abolisce il rumore sibilante particolare che la nicotina produce aumentando la secrezione bronchiale. —

Quanto alla *calorificazione*, la medesima è molto depressa sotto l'influenza avvelenante della nicotina. DVORZAK e HEINRICH che volontariamente si sottomisero a questi sperimenti, sotto l'osservazione di SCHROFF, avvertirono bensì il senso subbjettivo di aumentato calore, che dallo stomaco si diffuse rapidamente al petto ed alla testa e poi irradiò fino alla punta delle dita delle mani e dei piedi; ma obbjettivamente constatato resta il freddo che dopo pochi minuti, cominciando alle dita, invade tutti gli arti ed anche il tronco. Il sudore che si osserva in questo stadio, è il sudore vischioso e freddo della paralisi. In ogni caso la superficie del corpo perde nell'avvelenato maggiormente calore, e TSCHESCHICHIN attribuisce ciò ad una paralisi del centro vasomotorio.

Il *sangue* diventa oscuro anche nelle arterie, per i disturbi respiratorii, per l'asfissia, ma s'arrossa ancora all'aria. Il medesimo conti ne la nicotina, ma non in tale quantità da avvelenare altri animali; la carne degli animali morti per nicotina si può mangiare, il loro sangue trasfondere senza danno, secondo BERNARD, ma solo se gli animali avvelenati del cui sangue si tratta, sono ugualmente grandi, come quelli su cui si vuole sperimentare l'injezione del sangue, e se la dose di nicotina con cui si avvelenarono i primi, non era eccessiva; all'incontro, animali molto più piccoli di quelli che furono avvelenati, muojono dopo l'injezione nelle loro vene del sangue di un animale grande avvelenato. In tutti i casi gli intestini degli animali morti per nicotina avvelenano più facilmente (BERNARD). Di grande importanza è pure l'azione della nicotina sul *moto peristaltico del tratto gastro-enterico.* Dapprima si osservano *movimenti peristaltici brevi e deboli in singole anse intestinali*, prodotti dall'eccitamento di centri nervosi, dopo ciò avviene un pronunciato *tetano intestinale* con consecutivo rilasciamento, ed in terzo luogo un *violento moto peristaltico di tutto il tubo digerente*, che poco a poco nuovamente torna alla calma (NASSE, BASCH, OSER), il quale, al pari del tetano intestinale, conseguenza di un'irritazione de' ganglii intestinali. Il più affetto è sempre il tenue, meno irritati sono lo stomaco ed il crasso. Lo splancnico non agisce da moderatore sul tetano intestinale. — Anche la *vescica* e perfino l'*utero* subiscono un aumento di contrazione de' loro muscoli parietali (NASSE). La *milza*, invece, non si contrae per nicotina (TRUHART).

La *secrezione delle orine* nella maggior parte dei casi non offre nulla di anormale; qualche volta, là dove avviene la guarigione, è almeno più tardi aumentata (VAN PRAAG, SCHROFF). Quest'aumento della diuresi, là dove avviene, si spiega da WERBER e BERNARD per l'aumento della pressione sanguigna, e non dipende da un'azione sui reni o nervi renali. Quanto alla *escrezione delle orine*, ALBERS osservò notevole dilatazione paralitica della vescica, ed altri videro incontinenza della orina, mentre ORFILA notò leggero tenesmo al mitto.

Importantissima è l'azione sul *sistema nervoso* e sull'*apparecchio muscolare.* Il cervello viene notevolmente interessato; cefalea, pesantezza di testa, vertigine e sonnolenza (osservati da DVORZAK e HEINRICH, come pure da FALCK e WACHENFELD negli sperimenti su sè stessi) sono i primi sintomi, a cui si aggiungono presto disturbi notevoli nei sensi, che

io però ritengo secondarii: l'udito si rende difficile, probabilmente per la diminuzione della coscienza di sè, e l'occhio è molto sensibile alla luce, ma la visione è confusa, indistinta, probabilmente per la alterazione delle pupille e non per paresi dell'ottico. Le pupille offrono ora midriasi (Mélie, Wright, Stas, Laycock, van den Broeck) ed ora invece miosi (Pereira, Vella, Berutti, Skae), come suole tener dietro anche al taglio dei nervi vaghi; van Praag vide midriasi seguita da miosi, altri videro la miosi seguita da midriasi. Senza dubbio, le pupille si comportano diversamente ne' diversi animali e non si è potuto finora decidere, se vi si tratti più di una paralisi del simpatico, come credono Rosenthal e Hirschmann), oppure di un'irritazione dell'oculomotorio, come ammettono Grünhagen e Krocker.

Mentre si stabilisce il vomito ed il meteorismo paralitico del ventre, e la respirazione si fa ansante per paralisi dei muscoli toracici, l'avvelenato viene preso sovente da convulsioni cloniche, e più spesso ancora da spasmo tetanico generale cogli occhi rivolti all'insopra ed all'infuori e coperti dalla membrana nictitante tumefatta per iperemia ed edema (come avviene nei cani dopo il taglio del simpatico). Oppolzer vide in un caso di avvelenamento da tabacco rigidità tetanica di tutto il corpo con trismo. Bernard osserva che lo stato tetanico de' muscoli prodotto dalla nicotina, se data in dose sufficiente, ed il quale dura alquanto dopo la morte, può far credere a chi non fosse attento osservatore, che i muscoli abbiano perduta la loro contrattilità all'influenza della corrente elettrica, mentre essi sono, al contrario, talmente duri e contratti per la nicotina, che non si possono contrarre di più anche sotto l'inufluenza del galvanismo. Anche Kölliker e Krocker constatarono, che i muscoli non perdono la loro irritabilità. — Varii autori osservarono, che dopo l'avvelenamento da nicotina possono residuarsi delle paralisi persistenti, stazionarie; ciò è, senza dubbio, possibile, ma non si è osservato da Bernard nelle sue numerose esperienze. — Più tardi tutto il corpo è preso da tremori che si risolvono finalmente col crescere straordinario della debolezza, la quale può spingersi fino alla paralisi con sopore. Questi tremori muscolari si spiegano per i disturbi della circolazione nei capillari. Non è vero che gli animali avvelenati cadono sempre sul fianco sinistro, come sosteneva van den Corput. L'azione paralizzante spiega anche l'azione calmante ne' casi di dolori spasmodici, senza particolare influenza sui nervi sensitivi.

Dalle sperienze sulle rane fatte da Kölliker risulta, che la nicotina paralizza rapidamente il cervello, distruggendo così i movimenti volontarii, mentre transitoriamente eccita il midollo oblungato ed il midollo spinale, provocando convulsioni cloniche o tetaniformi (senza facilità di azioni riflesse), e poi lo paralizza (fatti osservati sulle rane anche da Gigliarelli), finalmente, ma molto più tardi, paralizza direttamente anche tutti i nervi motorii, sui quali agisce dal sangue; all'incontro, non altera la irritabilità muscolare, nè assopisce manifestamente i nervi sensitivi; almeno non produce mai completa anestesia, e la leggera diminuzione della sensibilità osservata da van Praag, è dovuta probabilmente all'as-

sopimento della coscienza di sè, e non è conseguenza di una influenza diretta sui nervi sensitivi. La nicotina, insomma, si può dire primariamente un veleno del cervello (onde i fenomeni cerebrali) e del nervo vago (onde la sua azione sugli organi della respirazione, circolazione e digestione), veleno che dopo brevissimo eccitamento rapidamente paralizza; ma è certo che più tardi paralizza anche il midollo spinale e tutti i nervi motorii, influenzando solo poco e secondariamente quelli sensibili.

Krocker spiega le contrazioni fibrillari de'muscoli, che si osservano nell'avvelenamento acuto, per un'azione eccitante della nicotina sulle terminazioni intramuscolari de'nervi motorii.

La nicotina *pura* agisce più sui muscoli, tetanizzandoli, e promuove più la ritrazione e deplezione delle arterie (Vella); la nicotina *impura* od *alterata all'aria* agisce più sulla respirazione e sulla circolazione, ma in un modo alquanto differente, cioè rendendo gli atti respiratorii più frequenti e le contrazioni cardiache più energiche, alterandone poco il ritmo e la frequenza (Bernard).

La *morte* può avvenire dopo piccolissime dosi ed entro cinque minuti od entro alcune ore.

Quanto alla *dose tossica letale della nicotina*, la medesima non è ancora rigorosamente stabilita per l'uomo, nè si potrà mai rigorosamente stabilire: fumatori ne tollereranno relativamente più che non fumatori, uomini più che donne, individui apatici più che quelli molto sensibili, ecc., ed oltre ciò dipende qui moltissimo dall'idiosincrasia. In questo senso soltanto credo che possa aver detto il vero van Praag, sostenendo che 3 centigrm. dati in una volta non uccidono l'uomo, ma probabilmente questa sarà una dose letale per molti altri, sebbene da alcuni fosse tollerata. Credo che molto esageri Henkel, che vorrebbe stabilire la dose letale della nicotina a 2-4 gocce (5-10 centigrm.), coi quali non vorrei nessuno consigliare di sperimentare nè su di sè, nè su degli ammalati. Stento pure a credere, che 3-4 centigrm. si possano dare durante la giornata intiera, suddivisi a più riprese, come usò Wertheim, con ammirabile ma non imitabile coraggio, senza gravemente avvelenare, od almeno senza compromettere seriamente la vita dell'individuo a tanta prova sottomesso: forse in que' casi la nicotina non era pura od erasi già alterata all'aria. Che la dose tossica debba essere minima, risulta dalle sperienze d' Dvorzak e Heinrich, che videro dopo soli 3-4 milligrm. avvenire gravissime intossicazioni.

Nel *cadavere* si trova costantemente iperemia delle meningi (van Praag), talvolta anche iperemia del cervello e della porzione superiore del midollo spinale (Orfila). — La nicotina si può constatare nello stomaco, negli *intestini*, nel *fegato* e nei *polmoni* (Stas), non che nella *milza* ed in tracce perfino nei *reni* (Orfila), e poi specialmente ancora nel *sangue* (Taylor), anche per la comunicazione ad esso di proprietà venefiche (Vella, Berutti, van Praag). Secondo Orfila, si constaterebbe in questi organi e nei loro umori non solo chimicamente, ma anche per l'odore suo caratteristico, ed anche Stoltz vuole aver trovato il distinto odore di tabacco nell'amnio di una operaja di fabbrica di ta-

bacchi, come Dvorzak e Heinrich ne' loro sperimenti su di sè stessi lo emanavano coll'aria espirata, e così forte che lo si percepiva anche dagli astanti (Schroff). I globuli sanguigni non ne sono alterati (Berutti, Vella), ma l'uso interno prolungato di tabacco produrrebbe, secondo Wright, oligoemia.

Come dallo stomaco, così anche dalle *mucose* e dalle *ferite* la nicotina viene assorbita con grandissima rapidità; specialmente l'assorbimento di essa dalla congiuntiva (applicata sulla quale ha per effetto locale la *miosi* della pupilla, probabilmente per azione riflessa provocata dall'irritazione delle terminazioni del trigemino), dalla lingua, dalla *vagina* (van den Bröck), e dal *retto* s'effettua prontissimamente (secondo Albers più presto ancora di quello dell'acido cianidrico), e la rapidità dell'effetto è la stessa, come se fosse stata injettata direttamente nelle vene. L'osservazione di Hertwig, che la medesima dose che uccide un cane nove ore dopo essere introdotta nello stomaco, uccide soli dieci minuti dopo applicata nel retto, invita ad essere molto cauti coi clisteri di tabacco, i quali tante volte si ordinano con una leggerezza che attesta la somma ingenuità del medico curante. Ultimamente Savory confermò che la nicotina avvelena più presto per il retto che per lo stomaco. — Per *applicazione endermatica* la nicotina uccide più tardi, che per l'introduzione nello stomaco, ed anche la *injezione ipodermica* è di un effetto relativamente debole. — La più forte e più rapida azione tossica viene spiegata, invece, dall'*injezione diretta nel sangue* (van Praag).

§ 625. — Azione fisiologica e tossica delle foglie di tabacco.

Le *foglie di tabacco* agiscono in generale in un modo corrispondente all'effetto della nicotina, ma molto più debolmente.

Internamente, cioè introdotte nello stomaco, le piccole dosi possono non spiegare alcun effetto, fuorchè quello di diminuire l'endosmosi, e l'assorbimento intestinale, come trovò Cogswell; le maggiori cagionano pallore, nausea, vomiturizioni, facile scarica alvina, ed aumento della diuresi; le grandi producono inoltre salivazione, dolori colici, vomito e diarrea (talvolta anzi iperemesi ed ipercatarsi), meteorismo, indebolimento del polso che si rende frequentissimo e filiforme, acceleramento della respirazione, col bisogno di respirare profondamente, abbassamento della temperatura, sudore freddo che ricopre la pelle, aumento (talvolta) della diuresi ed incontinenza delle orine, oppure paralisi della vescica; la vertigine, il senso indescrivibilmente penoso di vuotezza della testa, oppure grave cefalea, la debolezza generale, i tremori degli arti e tutti gli altri fenomeni descritti riguardo alla nicotina, fino alla paralisi ed allo stupore, completano la scena morbosa, la quale, secondo la dose, può finire anche colla morte. La differerenza principale fra l'avvelenamento da nicotina pura e quello *acuto da tabacco*, consiste dunque nella forte irritazione gastro-enterica, che mentre sovente manca o resta leggera nel primo, è quasi costante nel secondo, ed entra *con vomito e diarrea anche ne' casi letali.*

L'*uso abituale* delle foglie di tabacco, come si osserva nei *masticatori di tabacco*, accresce moltissimo la tolleranza degli individui, e li protegge in generale dagli avvelenamenti acuti da nicoziana, ma non li guarentisce affatto dal *nicozianismo* (1) ossia *avvelenamento cronico da tabacco*. Le Briert notò in un caso di avvelenamento cronico da masticazione di tabacco questi sintomi: raucedine, stentata e stertorosa respirazione, polso debole, lento, intermittente, impulso cardiaco debolissimo, pupille dilatate, insensibili alla luce, amaurosi, bariacola, pallore, debolezza generale, lingua arida, ruvida, tremante, disfagia da spasmo esofageo, torpore intestinale, coprostasi abituale (dopo precessa diarrea e vomito), incontinenza delle orine, sudore profuso, insonnio, assopimento, finchè la morte avesse chiusa la scena. Rimandiamo, del resto, per i maggiori dettagli dei sintomi dell'avvelenamento cronico da tabacco là dove parleremo del tabacco da naso e da fumo (pag. 200), perchè coincidono in generale coi sintomi prodotti da questo, solo che nei masticatori si manifestano molto, più presto e sono anche più intensi. Il vizio della masticazione del tabacco è specialmente frequente ne' marinai, sopratutto in quelli inglesi.

Applicando un decotto di foglie di tabacco al *retto* (in forma di clistere), esso vien qui prontamente assorbito e se è troppo concentrato, può per la nicotina uccidere (Vedi sopra). Del resto, produce anche qui una irritazione flogistica col senso di bruciore. Perfino i *clisteri di fumo di tabacco* possono avvelenare fino alla morte (Dessault), e perciò è proibito in Inghilterra di ricorrere a questo mezzo per richiamare in vita gli apparenti morti.

Applicato al *naso* il *tabacco polverizzato* produce, per la irritazione locale, una rapida iperemia, ed un senso di prurito invincibile che per ragione riflessa dai nervi sensitivi della mucosa nasale, conduce al violento e spesso ripetuto sternuto; al che segue una essudazione sierosa sulla superficie della mucosa nasale, la quale è l'effetto di un' iperemia con catarro acutissimo (2). Individui forniti di nervi molto sensibili, sen-

(1) Dico appositamente *nicozianismo* e *non nicotinismo*, perchè anche riconoscendo dopo le esperienze di Gigliarelli che nell'avvelenamento da tabacco abbia parte prevalente la *nicotina alcaloide*, pur sempre vi prendono parte non spregevole anche *molti altri prodotti della fermentazione del tabacco* e nel fumo di tabacco anche della *combustione*, e specialmente la *piridina* (Vohl ed Eulenburg) e la *collidina* (Le Bon) e molte altre basi piridiniche ed altre sostanze ancora che costituiranno la delizia dei chimici e terapisti clinici avvenire. Senza dubbio, ne' diversi tabacchi e secondo l' uso che se ne fa, le diverse sostanze tossiche si trovano anche in diverse proporzioni efficienti dell'avvelenamento. Variano per quantità e qualità le sostanze tossiche secondo la diversa qualità de' zigari e de' tabacchi da fumo e da naso, variano i prodotti tossici secondo la concia de' tabacchi, varia l'assorbimento secondo si fuma nella pipa di legno, d'argilla, di schiuma di mare, di porcellana, o nel bocchino o nella carta, ecc. (Berzeliuz, Erlenmayer, Siebert, Dornblüth, Fasoli, Della Torre, Mantegazza, Gigliarelli).

(2) Una volta i medici credevano perciò che l'abitudine del tabaccare giovasse come buon rivulsivo contro varie malattie degli occhi; specialmente raccomandavano il tabacco da naso ai ragazzi che cominciando ad andare a scuola, cominciano a di ventare miopi o strabici. Anch'io sono diventato tabaccatore per ordine medico, senza essermi però salvato dalla miopia, anzi vedo un po' meglio dacchè diventato medico io stesso e riconoscendo l'irrazionalità di quella prescrizione, ho cessato di tabaccare.

tono talvolta dopo una presa di forte ed asciutto tabacco da naso un dolore particolare di testa, accompagnato talvolta da vertigine e malessere generale. Questa è una conseguenza della influenza diretta del tabacco sui nervi sensitivi del naso, e forse analogamente all' influenza del muschio, castoro, ecc., anche sui nervi olfattorii. L' uso abituale del tabacco è da moltissimi bene tollerato, ma non lo si creda sempre innocuo. Non voglio qui parlare del catarro cronico della mucosa nasale, di quella faringea e sovente anche di quella laringea e tracheo-bronchiale, che tiene necessariamente dietro al continuo uso di una sostanza similmente irritante. Su di me stesso e su varii altri, per lungo uso del tabacco da naso affetti di vertigine, di cefalea, di ambliopia o di debolezza degli arti inferiori ed *atassia locomotrice* (che in alcuni casi come in me stesso, si era spinta al grado da potersi obbjettivamente constatare) feci la sperienza del nocumento del tabacco da naso, e vidi dissiparsi queste sofferenze pochi giorni dopo appena ripreso l'uso, ed ho potuto constatare indubitatamente il nesso fra quelle sofferenze e l'uso del tabacco, ripetendo più volte quelli sperimenti, cosicchè non è solo una avversione contro il tabacco, nè una deduzione teorica, ma è una convinzione praticamente acquistata, se considero il tabacco da naso come nocivo e ne sconsiglio l'uso seriamente.

Sarà che alcuni tabaccando « rinfrescano » come dicono, il loro cervello e quindi se ne giovano ai lavori mentali: il tabacco è qui un irritante locale e la irritazione propagata lungo i nervi al cervello può eccitarlo; ma il tabacco contiene sempre anche nicotina, e quest'ultima è innegabilmente un *veleno cerebrale*, come dimostrano gli sperimenti di tutti gli autori, ed individui più sensibili all'influenza dei narcotici certamente ne hanno più danno che vantaggio. Io stesso osservai, e scrivendo queste righe riosservo (dopo alcune prese, di cui feci uso per esperimento, di forte tabacco leccese), che il lavoro cerebrale invece di venirne facilitato, ne viene inceppato e l'andamento delle idee ritardato. Sento anzi crescere talmente il disturbo cerebrale, da essere obbligato a smettere per questa sera la penna....

Ritengo, d'altro lato, per esagerate le asserzioni di Cheyne, Lanzoni ed altri, che forte tabacco da naso produca anche *apoplessia* (emorragia) *cerebrale;* probabilmente questi autori osservarono delle paralisi da tabacco, come io, e forse anche in grado più elevato, e credettero di derivarle da una supposta emorragia del cervello provocata dal tabacco.

Il *fumo di tabacco* che riesce regolarmente ad ognuno la prima volta tutt'altro che piacevole, è pure uno di que' vizii che, al pari dell'uso del tabacco da naso, suole più tardi essere ottimamemente tollerato, e diviene un invincibile bisogno per tutti quelli che non sanno volere e non si sentono forti di resistere ad un qualsiasi capriccio de' sensi.

Che il fumare tabacco dopo il pasto favorisce la digestione, ciò sembra dipendere dall'*aumento della salivazione* che in questo modo si ottiene, ed il quale, in qualunque modo lo si produca, *suole accrescere anche la secrezione del succo gastrico* (Bernard).

Negli individui non abituati al fumo di tabacco, un zigaro od una pipa produce forte salivazione, una sensazione dispiacevolissima all'epigastrico, e repentina nausea, con vomiturizioni, vomito e spesso anche con diarrea; la pelle diventa fredda e si copre di sudore vischioso paralitico, il polso è piccolissimo e frequentissimo, sopravviene vertigine, cefalea gravissima, ed il senso di paralisi generale, che in alcuni casi si spinse davvero fino al sopore e terminò colla morte (Marshall Hall, Eade, Gmelin, Meyer), il quale però nel più dei casi si dissipa bensì, ma lentamente, e lascia spesso un perturbamento della innervazione e della digestione che dura più giorni. Schroff riferisce che in un caso due sole pipe di tabacco uccisero il fumatore. — Specialmente molto velenoso è il *succo di tabacco nel fondo della pipa*, perchè ricco di nicotina, ed avvelena facilmente se preso internamente. Marchant ha registrato un caso di avvelenamento di un forte fumatore che fumando adoprò una pipa vecchia un po' otturata, e dopo pochi tratti cadde sopito in terra, ed a mala pena ebbe salva la vita per aver molto vomitato.

Ne' *fumatori d' abitudine*, ma *moderati*, il tabacco non produce che un aumento di secrezione della saliva (e probabilmente quindi anche del succo gastrico) e del muco buccale colla lingua sporca e con un po' di sete; sovente assopisce inoltre la fame; facilita la scarica alvina e talvolta calma anche l'eccitamento cerebrale così detto psichico. Ma in tutti i fumatori di abitudine *smoderati* si rinviene sofferente lo stomaco e l'intestino. L'indigestione non si evita sputando, perchè la saliva inghiottita, ricca di fumo di tabacco, non è la sola causa delle indigestioni, perchè anche la mancanza di saliva è nociva alla digestione. Si sviluppa poco a poco, spesso insensibilmente, un catarro cronico che dalla punta della lingua discende fino al tenue, e non di rado fino al retto; abbastanza spesso il catarro gastrico è così considerevole da diventare causa di cattiva digestione, e di torpore dello stomaco con dilatazione e quindi diminuita nutrizione dell'organismo, anemia e floscezza generale; ed il catarro enterico di lunga durata conduce all'edema cronico della tonaca muscolare degl'intestini, al torpore intestinale, al meteorismo, alla coprostasi abituale, e quindi anche alle emorroidi. L'azione del fumo di tabacco sul cuore fu da me molte volte e sopra molti individui constatata: il tabacco fumato fa facilmente cardiopalmo, e, secondo Smith, anche nei fumatori si accresce durante il fumare la frequenza di polso di 4-30 e più battute. L'azione calmante sul cervello si spinge in non rari casi fino alla indifferenza, all'istupidimento.

Anche *febbre* l'uso del tabacco può provocare, specialmente nei masticatori, ma anche nei fumatori. Questa *febbre da tabacco* che ho sperimentato su di me medesimo e su qualche amico, non è, del resto, un fenomeno frequente, ed è dovuta probabilmente all'introduzione degli elementi attivi del tabacco nel sangue. Questa febbre di tabacco o *febbre nicotinica,* come la chiama Gigliarelli, è stata osservata anche da costui che inoltre la provocò sperimentalmente sui cani.

Ma vi hanno altri casi ancora, in cui l'*avvelenamento cronico da tabacco da fumo*, come *da naso*, ossia il *nicozianismo,* produce fenomeni

ben più serii e più molesti, simili a quelli prodotti dalla *masticazione delle foglie,* benchè in generale meno spiccanti che dopo quest'ultima. È vero che l'avvelenamento cronico da tabacco da fumo e da naso, si è negato da molti, ed io pure lo vorrei negare considerando che il monopolio del tabacco è una delle migliori sorgenti finanziarie dello stato... ma non si possono negare i fatti, benchè, d'altro canto, non si debba prestar fede a tutte le esagerazioni in proposito. Certo è che il tabacco è un veleno molto considerevole per l'organismo, sotto qualunque forma lo si usi. Che l'attenzione si è rivolta maggiormente al nicozianismo negli ultimi tempi, ciò dipende, senza dubbio, da questo, che il medesimo è diventato più frequente, dacchè, come bene osserva anche Posner, il zigaro ha vinto contro la pipa.

Le conseguenze principali del nicozianismo tanto dopo il fumo, quanto dopo la masticazione del tabacco, accertate da me medesimo, sono:

1.° il *catarro cronico delle vie digerenti*, anzitutto *a.* il *catarro della bocca* e della *faringe*, con lividezza delle labbra e floscezza delle gengive, che facilmente sanguinano ed assumono un aspetto rosso-oscuro, e con prurito nelle fauci, la cui mucosa si presenta bernoccoluta per il catarro granuloso, talvolta anche con edema dell'ugola; la *lingua* è regolarmente coperta di una patina bianca e grossa (*lingua dei fumatori*), e, secondo Sennert, l'alterazione della lingua si spingerebbe talvolta fino alla glossite, specialmente per tabacco con concia forte (*glossite* dei fumatori); *b.* il *catarro cronico dello stomaco,* con dispepsia, indigestione, rutti, vomiturizioni e sovente anche vomito abituale, il quale catarro conduce fino all'*anemia* di alto grado od al *marasmo precoce*: *c.* il *catarro cronico dell'intestino,* che conduce a difficile digestione nel tenue, come meteorismo, flatulenza e diarrea, oppure a torpore intestinale, specialmente del crasso, con meteorismo, coprostasi abituale e facile sviluppo di emorroidi anche in individui non per altro disposti alle medesime;

2.° il *catarro cronico delle vie respiratorie*, specialmente dei *bronchi,* non di rado anche della *trachea* e della *laringe,* e perfino del *naso,* onde la tosse con più o meno espettorato, il prurito, bruciore e senso di piaga al petto, la raucedine, la corizza, ecc.; dai bronchi il catarro può paragonarsi agli alveoli polmonari e condurre, come io ne sono persuaso, fino alla broncopneumonite lobulare cronica, e quindi alla disposizione all'infezione tubercolare dell'organismo ed alla tisi polmonare, cosa dimostrata anche da Grèhant, giacchè il fumo del tabacco si insinua fin entro gli alveoli polmonari, senza uscirne per intiero e quindi irrita i medesimi e ne diminuisce la resistenza al bacillo tubercolare;

3.° *varii perturbamenti del sistema nervoso,* fra i quali io stesso osservai cardiopalmo nervoso (sopra di me stesso, e registrato pure da Gigliarelli), spesso con intermittenza dei polsi (osservato anche da Decaisne e Gigliarelli), forme di *angina di petto* (Beau, Gelineau, Vallin, Gigliarelli), forme di asma (« *asma nicozianico* » ossia « *asma da tabacco* ») osservato da Pecholier, Blatin, e Russo-Giliberti, ed attribuito all'avvelenamento del pneumogastrico, *eretismo nervoso, iperetesia generale*, *torpore degli arti* (ora di uno ed ora di ambo gli arti

inferiori o superiori), talvolta perfino col senso di volare, cioè colla mancante percezione della resistenza del suolo sotto i piedi (forma di anestesia cutanea e muscolare che può imitare, chiusi gli occhi, l'aspetto della atassia locomotrice), vera incoordinazione dei movimenti degli arti per lesa funzione dell'apparecchio coordinatore stesso (*atassia locomotrice vera*) osservata su di me medesimo poco dopo laureatomi, in seguito di che mi salvai lasciando il tabacco da naso, *debolezza* e perfino *tremori delle estremità* (Blatin), specialmente di quelle inferiori, vertigine (Potain), *indebolimento delle facoltà mentali* ed *ambliopia* o completa *amaurosi* (osservata anche da Mackenzie, Quaglino, Graefe, Hirschberg, Förster, Dornblüth, Horner, Galezowski, Del Monte, Ponti, Gatti, Hutchinson, Vecher, Cuignet, Guelliot e molti altri autori francesi, come pure da me stesso), i quali fenomeni tutti ho veduti guarire abbastanza presto dopo che l'ammalato ha lasciato il tabacco sia da fumo sia da naso. Sichel, Fonssard, Quaglino, Woodsworth, Mackenzie e Prinz videro dopo l'abuso di fumo anche il *daltonismo*, tanto pericoloso nei marinai e nei macchinisti ferroviarii. Farnsworth osservò dopo l'abuso di fumo anche dolori muscolari e nervosi, non chè un'anestesia che da limitata qual era in principio alle dita, si estese a poco a poco su tutto il corpo.

L'*anemia* ed il *marasmo* con *ateromasia precoce* dei vasi, che io spesso vidi ne'fumatori forti e che altri autori attribuiscono direttamente all'avvelenamento del sangue, lento, ma continuo da nicotina, dipende, secondo le mie convinzioni dai disturbi del tubo gastro-enterico, e dalla cattiva nutrizione, giacchè il tabacco diminuisce la fame, impedisce la digestione e minora il riassorbimento intestinale.

Molti incolpano il fumare tabacco come causa di *emottisi*, e possono aver ragione, parte per l'azione debilitante sul cuore e sui muscoli respiratorii, e sui nervi vaso-motori, onde può nascere una notevole iperemia passiva da stasi ne' polmoni, e parte per i catarri bronchiali cronici che entrano con sfiancamento dei vasi e, come dicemmo sopra, possono finire con infiltrazioni caseose del polmone.

Si dice ancora che il fumare tabacco (e con facilita maggiore il masticarlo) produca *gangrena senile*, vero *delirio tremante*, *mania* ed altri gravi perturbamenti dell'economia animale (Fodéré, Laycock, Chapman, Wright, Marshall Hall, Ravoth, Smith, Siebert). Al fumare tabacco viene pure attribuito il così detto *cancro dei fumatori*, neoplasma epiteliale del labbro inferiore, e benchè il medesimo si possa sviluppare anche in non fumatori, pare accertato, che i fumatori vi siano almeno in modo straordinario predisposti per la grande frequenza con cui in essi si incontra.

Il fumare diminuisce l'appetenza pei cibi ed il senso della fame, deprimendo la sensibilità delle estremità de' nervi della faringe e dello stomaco.

Molto frequente dopo l'abuso del tabacco (per fumo, per naso e per masticazione, specialmente per quest'ultima) anche la *debolezza sessuale* osservata spesso da me, come già prima da Lizars, precessa sovente da

eccitamento maggiore dello stimolo carnale, la quale non di rado si vede spinta fino a *completa impotenza*, la cui frequenza ne' marinai se può in parte dipendere anche dalla prolungata astinenza o masturbazione, dipende in massima parte dall'abuso di tabacco.

Il *succo di tabacco*, che s'accumula nel fondo della pipa, è molto velenoso e ricco di olio empireumatico con nicotina e piridina. Redi uccise entro cinque minuti una vipera, introducendo in una ferita di essa un filo imbevuto di succo di pipa di tabacco, e Brodie fece morire un gatto applicandogliene una sola goccia sulla lingua. Albinus e Fontana, però, negano tale potenza venefica a questo prodotto della nicoziana, quando è *puro*, ed io credo che quello da Redi e Brodie impiegato abbia contenuto molta nicotina.

Anche l'*applicazione esterna del tabacco* in forma di lozioni, di fomentazioni, di fasciature imbevute di infuso di tabacco o di unguenti e pomate, può produrre un avvelenamento generale da nicotina, anche ad epidermide intatta, come fu osservato da Hildebrand, Namias, Coletti, Angrisano, Tosini, Gigliarelli, Chierici, Zerlotto, Meyer Martin, Polko, O'Neill, Monardes, Gallavardin, ed altri. Non sarebbe l'assorbimento, secondo si ritiene, attraverso l'epidermide intatta, ma la volatilità grandissima della nicotina, che anche applicata sulla pelle può venire inalata, quello che determina l'intossicazione per fomentazioni della pelle con foglie di tabacco.

Il *lavoro nelle fabbriche di tabacco* è certamente nocivo alla salute, come dimostrò già Ramazzini. Gli operai rispettivi soffrono specialmente in principio da parte del tubo digerente: inappetenza, indigestione, dolori colici, tormini, diarrea cronica; da parte degli organi respiratorii: catarri bronchiali, asma, tisi polmonare; da parte del cuore: cardiopalmo nervoso, precoce degenerazione adiposa del miocardio ed ateromasia precoce dei vasi; da parte del sistema nervoso: cefalea, vertigine, debolezza generale, torpore degli arti, tremori (Ruef), i quali fenomeni nervosi si osservano specialmente negli operai delle sale di fermentazione; più tardi sogliono dimagrare e soggiacere ad una cachessia cronica, della quale si disse (Mêlier), che sia caratterizzata da un colore plumbeo della faccia, il quale, però, dipende spesso dal pigmento del tabacco e si perde colle lozioni diligenti (Berutti). — Quelli che lavorano tabacco da naso molto asciutto, per la polvere che è contenuta in maggiore quantità, nell'aria, soffrono specialmente oftalmiti croniche e dermopatie croniche in ispecie eczemi e furoncoli (per irritazione della pelle), e muojono di solito da catarri diffusi di bronchi con idrorrea polmonare ed idropisia (così detta idropisia catarrale, ma in verità dipendente dall'idremia e contemporanea stasi polmonare), oppure da tisi de' polmoni consecutiva ai catarri propagatisi fino agli alveoli. Non ostante l'asserzione contraria di Posner e di altri, non è la sola polvere di tabacco, sospesa nell'aria, ma sono i componenti chimici di questa polvere che viene inspirata, i quali hanno parte agl'incomodi prodotti dal lavoro nelle fabbriche dei tabacchi.

È ben vero che gli effetti nocivi del tabacco sono dovuti principal-

mente all'*abuso* del medesimo, e non all'uso moderato di esso, soprattutto se si fuma all'aria aperta, dove la tolleranza è molto maggiore che in locali chiusi, per la respirazione di aria migliore e la minore inalazione di fumo. Però, d'altro canto, è certo che *se l'abuso fa male, l'uso non fa bene,* e non bisogna dimenticare che secondo la costituzione individuale o la idiosincrasia (comune talvolta a tutti i membri di una famiglia) è già abuso per l'uno quello che per l'altro sarebbe uso moderatissimo. Una statistica buona delle conseguenze nocive del tabacco è impossibile, intanto, per varie ragioni. È difficile sopratutto di persuadere anche coloro che soffrono dall'uso del tabacco, che gl'incomodi loro, la cefalea, la vertigine, il torpore, il cardiopalmo, la dispepsia, l'amaurosi, ecc., dipendono davvero dal tabacco, perchè questo è diventato il loro Dio, e l'adorano con tanta religione, che lo vorrebbero imporre agli altri e lascerebbero piuttosto il mangiare che la diletta pipa o la consolante tabacchiera!

L'amore del tabacco è una passione che accieca e fa perdere l'accuratezza del giudizio... e, come ogni godimento innaturale, indebolisce gl'istinti e le doti naturali dell'uomo. Non c'è profumo di fiori, non c'è sapore di frutta, che venga preferito all'ebbrezza del tabacco, non c'è ragionamento convincente e logico, non c'è argomento positivo di scienza, non c'è frutto d'esperienza pagato co' proprii dolori e colle proprie disillusioni, che convinca un tabaccone o fumatore di professione e lo decida ad abbandonare il culto della « divina foglia ». Essendo grande il numero dei tabacconi e dei fumatori anche fra i medici, si comprende bene, che i medici stessi non sogliono dare molta importanza all'abuso del tabacco come causa morbifica, anzi non gli si oppongono, o perfino — e con quanta meschinità d'effetti! — lo raccomandano in certe malattie, come nell'asma, nelle neuralgie facciali, nella carie dei denti, ecc. Mi ricordo di un caso di difficile respirazione e frequenti accessi di asma vero come fenomeno riflesso, dipendenti da una degenerazione adiposa del cuore con pronunciata idremia, in cui con poco discernimento terapeutico fu ordinato dapprima il fumo del tabacco, e poi perfino del giusquiamo e dello stramonio, e naturalmente crebbe l'asma e diventò minaccioso il cardiopalmo, finchè io ordinassi gli eccitanti dapprima e poi i ricostituenti, proibendo rigorosamente il fumare, col che ottenni il più lieto successo possibile.

Altri medici, che non fumano nè tabaccano essi medesimi, d'altro canto esagerano indubbiamente le conseguenze nocive del tabacco, e coll'esagerazione non si giova certamente nè alla verità, nè allo scopo umanitario. Non si può negare che molti tollerano il fumare ed il tabaccare eccellentemente, e che il tabacco, in confronto di tutti gli altri narcotici con cui l'uomo si vuole inebbriare, è il meno nocivo, come non si può negare che *a moltissimi nuoce,* senza che regolarmente venga incolpato il tabacco de' danni che produce, e senza che si pensi lontanamente alla possibilità che questo sia la causa del male. Perciò i signori ministri delle finanze negli stati in cui esiste il monopolio del tabacco, stiano tranquilli e non si agitino, se un medico proibisce l'uso del tabacco: si ta-

baccherà e si fumerà per molto tempo ancora, e si andrà crescendo col consumo del tabacco come si è andati crescendo in Cina con quello dell'oppio, e buon pro faccia alla salute e civiltà della razza caucasica!

Io che sono stato dapprima tabaccatore e poi fumatore e sono stato appassionato abbastanza del tabacco, ma lo ho lasciato per aver capito per tempo che mi faceva male, giacchè il tabacco da naso mi dava l'atassia locomotrice ed il tabacco da fumo mi produceva specialmente cardiopalmo e disturbi respiratorii, non posso in proposito essere sospetto nè di troppo amore nè di eccessivo odio del tabacco, ed ho scritto quanto in proposito la coscienza e la osservazione mi dettarono.

Credo di essere stato anche il primo a dimostrare sperimentalmente (e senza volerlo sopra di me stesso!) che il tabacco, se figurò fra i veleni a cui l'uomo meglio s'abitua da poterne consumare di solito dosi progressivamente sempre maggiori, può pure in dati individui spiegare un'*azione tossica cumulativa*, e ciò dopo lunghissimo tempo. Io tabaccava da 15 anni, prima di risentirne, e fumava più tardi per 6 anni ed arrivai a consumare senza alcun disturbo fino a dieci zigari Cavour o sette zigari napoletani al giorno, prima di diventare intollerante per il fumo. E quel che è più degno di nota, si è che dopo sono rimasto più sensibile: ho ricominciato, dopo trascorsi ogni volta degli anni, più volte a fumare e più volte a tabaccare, ho sempre tollerato dapprincipio benissimo il tabacco, ma non ho potuto più continuare per più anni, come la prima volta, nell'uso del tabacco: chè ogni volta bastarono circa cinque-sei mesi a farmi risentire i principii degli antichi disturbi, nè sono mai più potuto arrivare a consumare nemmeno la terza parte del tabacco per giorno, che era arrivato la prima volta a consumare.

I *rimedii* dell'avvelenamento acuto tanto da *nicotina* quanto da tabacco in generale si limitano alle docce fredde ed agli eccitanti energici, specialmente spiritosi e caffè caldo; ma se la dose della nicotina presa era alquanto considerevole, se arrivava, per esempio, solo a 4-5 centigrm., tutti quei rimedii arriveranno troppo tardi. Forse si potrebbe ancora ottenere un buon effetto dalla respirazione artificiale col mantice, dopo praticata la tracheotomia. L'acqua jodata e l'acido tannico precipitano bensì la nicotina nel matraccio, ma non hanno tanta virtù nel sangue e nei tessuti. — Nell'avvelenamento acuto da *foglie di tabacco masticate* od *inghiottite*, si userà sopratutto il vomitorio assieme ad un eccitante od irritante, senape, the, sale di cucina, ecc., se il vomito non è spontaneamente abbastanza energico, e nel caso estremo si ricorre all'antlia gastrica; più tardi si daranno caffè, alcoolici ed acidi vegetali, e, secondo alcuni, gioverebbe anche l'ammoniaca. Nè si trascureranno le docce fredde all'aria aperta e gl'irritanti cutanei, epispastici, specialmente senapismi forti, e meglio le pennellate di olio etereo di senape o l'applicazione delle carte senapate che sono di effetto prontissimo, per ravvivare mediante azione riflessa i movimenti respiratorii e le contrazioni del cuore. — Nell'avvelenamento acuto dal *zigaro* o dalla *pipa* si raccomandano il caffè nero, il succo di limone sulla pietra di zucchero,

il rum ed il cognac, ed anche l'etere e l'ammoniaca in acqua zuccherata; fumatori incipienti amano mangiare contro le piccole nausee che sentono, mele acide; del resto è importantissima l'aria fresca e la doccia fredda, od almeno i fomenti freddi sulla testa. Da uno sperimento di GIGLIARELLI sul cane pare dubbia l'utilità dell'alcool contro l'avvelenamento da tabacco: ma non deve dimenticarsi che l'alcool per il cane è forte veleno anch'esso, e che nell'uomo la sperienza dimostrò l'utilità dell'alcool purchè usato assieme coll'aria, colla doccia fredda, coll'ammoniaca, col caffè. — OPPOLZER ebbe vantaggio in un caso dalle *injezioni ipodermiche di morfina*. Contro l'avvelenamento da tabacco per *clisteri* si raccomanda sopratutto l'antlia enterica, e si applicano poi clisteri di aceto e sale (HENKEL), mentre si fa prendere internamente del caffè e del cognac; ma nella maggior parte di questi casi il soccorso arriva troppo tardi.

Agli *operai delle fabbriche di tabacco* si raccomanda contro la vertigine ed i tremori, l'odorare aceto forte (RUEF) e la presa giornaliera di 10-15 gocce di liquore d'ammoniaca (TEISSIER), ma non credo che questi mezzi li proteggeranno completamente dai danni della polvere e delle esalazioni di tabacco nelle sale di lavoro. — In tutti questi casi si raccomanda, secondo SIEBER e DORNBLÜTH, anche il joduro di potassio, che affretterebbe l'eliminazione della nicotina e degli altri veleni nicozianici dal sangue. — Oltreciò contro l'amaurosi da tabacco si è vantata la stricnina, contro le affezioni spinali e cerebrali la idroterapia e la elettroterapia, oltre il joduro potassico, e, secondo ERLENMEYER, anche gli alcoolici, che se non bastano di solito contro l'avvelenamento acuto, rendono certamente buoni servizii contro quello cronico del sistema nervoso.

Per combattere il vizio del tabaccare, del fumare e del masticare tabacco, si raccomanda anzi tutto l'energia della volontà e la persuasione dell'infermo, che il tabacco nuoce alla sua salute. Si può sperare in proposito molto dalla *suggestione ipnotica:* almeno a Torino un vizioso di fumo, suggestionato di sentire nausea del zigaro per quattro giorni, veramente provò ripugnanza contro il fumo per quei quattro giorni (MAGINI): ma, e fortunatamente per tante altre ragioni, pochi soggetti, in ispecie fra gli uomini che costituiscono la grandissima maggioranza dei viziosi del tabacco, sono ipnotizzabili.

§ 626. — **Parte clinica.**

Il tabacco oggi fortunatamente non è più impiegato in terapia. Prima si prescriveva *internamente*, ma certamente con poco e dubbio vantaggio, nei seguenti casi:

1.° Nell'*avvelenamento da oppio* o da *morfina*, contro cui si adoperava un'infusione concentrata di tabacco allo scopo di produrre il vomito (STRONG). È vero che qui il tabacco può agire anche come veleno solanaceo, e noi rimandiamo in proposito il lettore alla pag. 13 di questo volume; ma giova inoltre come emetico, benchè a questo scopo non sapremmo preferire il tabacco ad un altro emetico forte, in ispecie se accompagnato da qualche altra sostanza acre eccitante, come, per esempio, all'ipecacuana con senape.

2.° Nei diversi casi di *impermeabilità intestinale*, sopratutto se la medesima è dovuta ad *occlusione per feci accumulate*, e quindi anche nella *coproemesi* da *ernia incarcerata*, da *volvulo*, da *intussuscezione*, dove dopo le esperienze favorevoli di SYDENHAM riguardo ai clisteri di fumo di tabacco (ai quali attribuiva un'azione antispasmodica, paralizzante sull'intestino), SOUVILLE ne tentò ed encomiò l'uso interno. Il tabacco può giovare qui difatti, non però come purgante paralizzante, ma bensì come eccitante la peristaltica, ne'casi in cui l'incarcerazione, intussuscezione, ecc. sono soltanto simulate dall'occlusione per feci, che può essere conseguenza di una atonia o paresi dell'intestino o può aver prodotto paresi intestinale (ROKITANSKY). In ogni vera intussuscezione qualsiasi rimedio che aumenta la peristaltica, non può che aggravare il male e rendere più difficile la risoluzione anche mercè l'enteroclisi, unico mezzo ragionevole in questi casi. — Nella *colica saturnina*, dove fu pure usato il tabacco, è certamente preferibile l'oppio con o senza oleosi. L'azione paralizzante sull'intestino supposta da SYDENHAM il tabacco non la spiega se non nelle dosi troppo grandi e tossiche, ed allora l'uso del tabacco è non scevro di pericolo.

3.° Nell'*incontinenza dell'urina notturna* e nell'*iscuria spastica*, dove il rilasciamento prodotto dall'avvelenamento da tabacco può essere giovevole; FOWLER assicura d'aver trovato utilissima la sua tintura di nicoziana anche nella *disuria calcolosa*, ed altri vantarono il tabacco anche contro lo spasmo della vescica e tutte le specie di ritenzione dell'orina: il tabacco si credeva una volta perfino un buon diuretico!

Meno ancora promette l'uso del tabacco:

4.° Negli *avvelenamenti acuti*, specialmente da *stricnina*, dove sopratutto HAUGHTON, NORMAN, CHEVERS ed O'REILLY ne parlano con molta lode, mentre GALLARD non potè constatare un'azione favorevole del tabacco sulle rane avvelenate con stricnina; nell'avvelenamento da *arsenico* (EMERSON) o da *funghi*, ne' quali casi tutti non giova, però, come antidoto, ed al più potrebbe agire come *emetico*.

5.° In varie *neuropatie spasmodiche d'origine spinale* (TYRELL, EARLE, CURLING, WERBER), specialmente in quelle che entrano con spasmo generale, come *epilessia* (PITSCHAFT, FISCHER), *trismo*, *tetano*, e quindi anche nell'*idrofobia* (!), ne'quali casi si fece appello all'azione paralizzante i muscoli che spiega la nicotina. Un caso di *tetano reumatico* fu guarito da LANGE sotto l'uso del tabacco, ed un altro tale a Milano dopo 44 gocce di nicotina prese entro undici giorni; ma non è certo quanto sia stato il merito del tabacco. DUNCAN, ANDERSSON e CURLING ne ebbero vantaggio anche nel *tetano traumatico*. Altri non erano tanto felici, e nella stessa Milano un altro caso di tetano traumatico, ugualmente curato, finì colla morte.

6.° Nelle *neuropatie di conducibilità*, specialmente nella *corea* (WERBER) e nell'*isteralgia* ed *isterospasmo* delle isteriche (WERBER), dove se ne può avere al più un miglioramento transitorio ed apparente, che duri quanto l'avvelenamento.

7.° Nelle *neuralgie*, contro le quali non giova mai effettivamente, ma che una buona dose interna di tabacco può far dimenticare transitoriamente, mettendo gli ammalati in uno stato ancora più intollerabile della neuralgia.

8.° Nell'*emottoe*, specialmente negli *sbocchi di sangue* da emorragia bronchiale, dove Szerlecki e Bauer ne ebbero buoni effetti, che si devono attribuire, secondo la mia convinzione, meno all'attivazione relativa della circolazione, quanto all'influenza sui plessi nervosi gastrici ed all'azione riflessa da questi sulle fibre vasomotorie, influenza che hanno anche altri nauseanti, specialmente l'ipecacuana. Bisogna, però, concedere, che quest'effetto del tabacco nell'emottoe è tutt'altro che costante, e non è nemmeno molto frequente!

9.° Nell'*asma di carattere nervoso*, dipenda esso da *spasmo dei bronchi* o da *perturbata innervazione del cuore:* in questi casi io non ne vidi che peggioramento, e se vi ha talvolta forse un miglioramento momentaneo, come bisognerebbe credere dopo tanto vanto, che si è fatto in proposito del tabacco, questo è certamente di breve durata e seguìto da un aggravamento dello stato morboso. Nel § precedente abbiamo detto che il tabacco fa appunto facilmente asma e cardiopalmo, e da ciò si spiegano i peggioramenti che ne vidi io nei casi rispettivi. Qualche vantaggio, invece, ne ho ottenuto nel frequentissimo *asma riflesso* da *broncostenosi catarrale con enfisema meccanico transitorio*, dove giova anche la lobelia inflata, e dove la tintura di tabacco può perfettamente sostituire la tintura di lobelia: e siccome questa forma è frequentissima, e di solito erroneamente diagnosticata per « *asma nervoso dei bronchi* », così io mi spiego, perchè molti autori (anche Salter) lodano il tabacco contro « l'asma nervoso ».

10.° Nella *pertosse*, dove la somministrazione di tabacco mi sembra un delitto, non giova certamente, e si vuole dunque avvelenare con nicotina il tenero paziente, che è forse un bambino poppante od appena slattato?

Nessun vantaggio si può razionalmente attendere dall'uso interno del tabacco:

11.° Nelle *paralisi di origine centrale*, dove anticamente le piccole dosi di tabacco si lodarono da Zwinger, e dove ultimamente Fischer ne sperò gran vantaggio per la da lui ammessa azione stimolante del tabacco sul cervello, cervelletto e midollo spinale; l'avrebbe trovato utile in ispecie nell'incontinenza dell'orina da paralisi dello sfintere uretrale e nella paraplegia, ma io credo che si sia trattato di un semplice *post hoc.*

12.° Ne' casi di *polluzioni* (Werber), le quali, secondo le esperienze *mie* e quelle di Jaksch *padre*, controindicano piuttosto l'uso del tabacco, anzichè venirne rese meno frequenti.

13.° Nelle *idropisie*, sopratutto nell'ascite, e negli *essudati cronici*. ne' quali casi dovea agire come diuretico (Fowler, Augustin, Garnett, Schmitt, Simmons, Polli, Werber, Bernard), accrescendo la pressione sanguigna; ma non giova in effetto, e se giovasse, l'effetto sarebbe sempre solo secondario.

14.° Nel *cholera asiatico,* dove non so che cosa ne abbia potuto sperare RADEMACHER.

L'*uso esterno* del tabacco era commendato ne' seguenti casi:

a. Per *lozioni*, in forma di infusione: 1.° nelle varie *dermopatie croniche*, specialmente nell'*eczema* e nella *psoriasi,* contro cui non giova nulla; — 2.° contro gli *ectoparassiti della pelle*, i pidocchi e le piattole, contro le quali queste lozioni sono sovente utili, ma per il possibile assorbimento di nicotina non scevre di pericolo, come attesta anche STOLL; — 3.° contro la *scabbia*, contro la quale HERTWIG e KÜCHENMEISTER le trovarono inutili, giacchè gli acari si conservano vivi sei-sette ore in un' infusione di tabacco; — 4.° contro la *tigna favosa*, l'*erpete tonsurante* ed altre malattie con parassiti vegetali, contro cui, però, non giovano a nulla; — 5.° contro *l'alopecia semplice* ed in generale come mezzo per impedire la caduta dei capelli, che però il tabacco, se non la favorisce a dirittura, certamente non impedirà!

b. Per *fomenti e cataplasmi*, coll'impiego delle foglie fresche o della decozione od anche dell'estratto di tabacco: 6.° nelle varie *malattie del sistema nervoso, centrali* e *periferiche*, contro cui non può in generale giovare a nulla, benchè BOERHAAVE lodasse i cataplasmi di tabacco nelle neuralgie; giovano più facilmente, come dice TROUSSEAU, le fregagioni delle gengive nell'odontalgia; — 7.° nel *tetano*, dove si applicavano sui muscoli più contratti (THOMAS, ANDERSON), ma senza dubbio recano poco vantaggio; — 8.° nella *colica saturnina* (GRAVEL) e perfino nella *dissenteria cronica* e nell'*elmintiasi intestinale*, dove non si comprende che cosa possano giovare queste fomentazioni del ventre, e che più di altre ugualmente umide e tiepide possano fare, salvo il pericolo d'avvelenare l'ammalato!

c. In forma del *succo di tabacco* residuantesi nella pipa: — 9.° contro l'*issode* (*Ixodes*), che talvolta s'interna nella pelle dei ragazzi giuocanti fra arbusti, e che non si può estrarre meccanicamente, nè vivo nè morto; si stia però attenti che non lo si applichi sopra una ferita sanguinante, perchè facilmente potrebbe avvelenare.

d. Per *clistere* (ossia injezione nel retto della infusione di tabacco, od anche introduzione nel retto del fumo di tabacco): — 10.° nelle *neuropatie con spasmo generale* (tetano, epilessia, ecc.) dove CURLING ne fece ingiustamente vanto; — 11.° nella *impermeabilità intestinale* da ernie incarcerate, da intussuscezione, ecc. (SYDENHAM, MERTENS, SCHÖFFER, POTT, DEHAEN, SOUVILLE), con o senza coproemesi, dove i clisteri di tabacco potranno giovare anche meglio dell'uso interno del tabacco; — 12.° nell'*elmintiasi intestinale* dove possono essere efficaci, parte come eccoprotici, parte direttamente contro gli elminti abitanti nel colon discendente e nel retto, dunque contro alcuni ascaridi, ma sopratutto contro l'ossiuro, a scacciare il quale ultimo bastano, del resto, anche i clisteri grandi d'acqua fredda con aceto e le irrigazioni leggermente fenicate del retto e del colon; — 13.° nella *ritenzione delle orine per spasmo dello sfintere* (LARLE, SHAW, SCHNEIDER), dove l'uso interno, perchè avvelena più presto, mi sembra

preferibile, se già si vuole ricorrere al tabacco, e dove altri trovarono utili anche le supposte ricche di estratto di nicoziana; — 14.° nell'*asfissia* da *gas irrespirabili* o da *annegamento* (PIA), nei quali casi i clisteri di tabacco richiamano talvolta la coscienza di sè come forti irritanti, ma talvolta, paralizzando maggiormente il cuore ed i polmoni, possono anche accelerare la morte, come a ragione fecero riflettere già PORTAL e TROUSSEAU, per cui io preferirei a loro sempre altri clisteri irritanti; — 15.° nell'*avvelenamento da oppio*, dove i clisteri potranno essere impiegati, se l'infermo non inghiottisce più; — 16.° nella *pneumonite*, che, secondo ROBERT PAGE e SZERLECKI, guarirebbe meravigliosamente presto coi clisteri di tabacco, ma secondo le nostre sperienze guarisce ancora più presto e più sicuramente col non far nulla di superfluo o di possibilmente dannoso.

e. In forma di *tabacco da fumo* per pipa o per zigaro: 17.° nello *spasmo della glottide*, dove WOOD e NOTHNAGEL ne videro buoni effetti; — 18.° nel *singhiozzo cronico*, dove giova pure molto, non solo agendo narcoticamente sui nervi, ma anche per la frequente deglutizione della saliva; — 19.° nell'*asma nervoso* dove è sovente anche molto nocivo; — 20.° nell'*odontalgia*, dove giova poco ai fumatori abituali, e spesso avvelena quelli che non vi sono abituati, da far dimenticare il male della mola; talvolta, però, trattandosi d'individui che tollerano un po' di tabacco, senza essere ancora fumatori, il fumare un pezzo di zigaro giova effettivamente, benchè solo transitoriamente, ed io credo che siano veramente i principii narcotici che agiscono in proposito, diminuendo la sensibilità del nervo affetto, e non, come altri opinano, i prodotti empireumatici del tabacco e le altre sostanze risultanti dalla sua decomposizione per il calore (fra cui anche gli acidi carbonico ed acetico); in ispecie non credo che questo effetto si possa attribuire ad un'azione rivulsiva, nel senso che l'aumentata secrezione delle glandole salivari che si vuol attribuire ad eccitamento degli ipotetici nervi trofici, abbia per effetto una depressione della eccitabilità dei nervi sensibili; — 21.° nella *sordità* da *catarro della tromba eustachiana*, dove si raccomanda di riempirsi la bocca e le fauci di una gran quantità di fumo di tabacco, e di fare a naso e bocca chiusi un energico sforzo di espirazione, onde spingere il fumo nell'interno dell'orecchio (TROUSSEAU); — 22.° nell'*ipocondriasi*, dove il fumare giova talvolta, ma solo per poco tempo, deviando l'attenzione degli ammalati, ed anche favorendo l'evacuazione alvina, ma altre volte nuoce evidentemente, producendo cardiopalmo, accrescendo l'eretismo nervoso e l'iperestesia interna degli ipocondriaci, da far loro temere mali nuovi e maggiori dei primi; — 23.° contro la *stitichezza abituale di grado leggerissimo*, ma giammai contro il torpore intestinale con coprostasi grave, il quale ne verrebbe solo accresciuto; è fuori dubbio, che il fumare la mattina a digiuno una pipa od un zigaro, assicura, eccitando il moto peristaltico, a molti individui la defecazione quotidiana. Si ricordi che il fumo da tabacco non si introduce solo per la bocca, ma anche per l'ano, nella forma dei così detti « *clisteri di fumo di tabacco* » in surrogazione dei clisteri di decozione di tabacco, e quindi negli stessi casi in cui quelli si credono utili.

f. In forma di *suffumigi* e *fumigazioni di tabacco:* 24.° nella *gotta* con frequenti attacchi dolorosi, dove TROUSSEAU loda il metodo di far prendere all'ammalato ogni settimana un piediluvio caldo con un'infusione di 30 grm. di tabacco, e di fargli tenere poscia per 10 minuti i piedi bene asciugati sopra delle foglie di tabacco accese e fumanti e di fargli infine vestire una calza di lana impregnata pur essa di fumo di tabacco; — 25.° a *scopo desinfettante*, colla quale intenzione DIEMERBROECK consigliò le fumigazioni di tabacco come buon preservativo della peste (!), in proposito della quale raccomandazione, anche senza le sperienze in contrario di MURRAY e MERTENS, ci vorrebbe molta disposizione a credere, per accoglierla come seria!

g. In forma di *tabacco da naso:* 26.° contro la *cefalea* in genere, specialmente contro l'*emicrania*, dove però non giova nulla; — 27.° contro la pretesa tendenza a *congestioni cerebrali*, che il tabacco da naso certamente non basterebbe a prevenire, e che talvolta, per l'azione del tabacco sui nervi vaso-motori, si potrebbero anche provocare od almeno favorire; — 28.° contro la *miopia* e le *ottalmie croniche;* il tabaccare pur troppo non giova nè contro quella, nè contro queste, ed il più ridicolo si è il volerlo encomiare contro la miopia e raccomandarlo quindi ai fanciulli che diventano miopi, quando cominciano a frequentare le scuole, e lo diventano perchè discendenti da padre o madre miopi: qui il proverbio che il tabacco rischiara la vista, smentisce, perchè infondato, l'altro proverbio: *Vox populi, vox Dei.* In generale, però, non vogliamo negare che il tabacco da naso possa in qualche caso particolare riuscire utile come derivante: ma il suo vantaggio sarà ben minore di quanto da molti si credeva.

h. In forma di unguento: 29.° come *mezzo calmante* contro dolori flogistici, neuralgie e spasmi circoscritti, riguardo alla quale indicazione sono sempre più utili gli oppiati; — 30.° come mezzo di conservare i capelli (secondo DORVAULT), che certamente non conserva, se non li fa cadere più presto ancora; il grasso vi giova indubbiamente più del tabacco.

La *nicotina* sarebbe meglio non venisse mai usata in terapia. La si è voluta tentare, ma vi è sempre grave pericolo di avvelenamento letale. Astrazion fatta dai casi in cui la si volle semplicemente sostituire all'uso del tabacco, il suo *uso interno* fu specialmente raccomandato:

1.° Contro il *cardiopalmo nervoso* da REIL, e non posso comprendere perchè..... giacchè è notorio che essa produce cardiopalmo. Si è voluto esser omiopatici?

2.° Contro gli stati spasmodici dello stomaco o dell'intestino (WERTHEIM), dove non giova mai tanto, quanto n'è pericolosa l'amministrazione.

3.° Contro l'*asma nervoso* e la *dispnea dei tisici*, non che contro *catarri laringo-tracheali* e *bronchiali recenti*, secondo REIL, nei quali casi crediamo la nicotina più dannosa che utile.

4.° Come *antipiretico* per la sua azione rallentante sui polsi, in *tutte le malattie febbrili* (WERTHEIM), e specialmente contro il *dermotifo* ed *ileotifo*: noi ci congratuliamo coi poveri tifosi, che si è giunti

presto alla convinzione, che la nicotina è a loro direttamente nociva, aggiungendo all'avvelenamento tifoso ancora quello da nicotina, favorendo l'adinamia del cuore e le ipostasi, accrescendo la dispnea da debolezza de' muscoli respiratorii, ed opponendosi quindi direttamente all'introduzione dell' aria atmosferica, che noi crediamo, assieme alla molta acqua ed alla desinfezione diretta dell'intestino, il più importante rimedio del tifo.

5.° Contro la *febbre intermittente* come *antitipico* (Wertheim), dove pure è ora generalmente abbandonata.

6.° Contro varie *dermopatie croniche*, dove fu raccomandata da Van-Praag; lo stesso Hebra la sperimentò (ma come sembra con assai poca soddisfazione) in ispecie contro le dermopatie sifilitiche (roseola sifilitica, pustola sifilitica esulcerante). Alcune volte trovò utile un sale doppio di sublimato ed acetato di nicotina, ma è probabile che il sublimato solo avrebbe bastato ugualmente.

7.° Contro l'*avvelenamento da stricnina*, secondo Haughton, O'Reilly e Chevers; la nicotina potrà meglio dell' infuso di tabacco diminuire il tetano minorando la sensibilità e la facilità dei fenomeni riflessi per parte del midollo spinale, ma potrà anche, aggiungendo un altro e pur serio veleno, spedire l'ammalato più presto all' altro mondo: in nessun modo è antidoto della stricnina.

8.° Contro tutte le *convulsioni tetaniche*, quindi anche nel tetano reumatico e traumatico (Haughton, Tufnell, Erlenmeyer).

Esternamente la nicotina fu usata da Antonio Pavesi per injezione nella vescica ne' casi di paralisi della medesima con eccessiva dilatazione, ma oggi difficilmente troverebbe degli imitatori; da Gowe per mezzo di compresse imbevute di una soluzione di nicotina in alcool come *calmante di dolori* flogistici e neuralgici, e da Erlenmeyer per injezioni ipodermiche ne' casi di spasmi tetanici od epilettici. — Si guardi bene di applicare la nicotina pura per il retto, perchè da questo agisce più prontamente e più fortemente che introdotta per la bocca (Savory).

Dose ed Amministrazione. — Le *foglie di tabacco* si prescrivono *internamente* in polvere a 2-5-10 centigrm. per volta, tre-cinque volte al giorno, oppure in infusione calda acquosa od anche vinosa a 1-2 grm. sopra 150 grm. di colatura, da prendersi a cucchiarini od a cucchiai. Oltreciò si fa pure molto uso del tabacco in forma di tintura (vedi il § seguente). — *Esternamente* per lozioni, per injezioni, e specialmente per clisteri 2 grm. in infusione calda sopra 150 gram. di colatura, per unguenti calmanti 1-2 grm. sopra 20 grm. di grasso, e per unguenti conservativi de'capelli, secondo Dorvault 10 p. di foglie di tabacco estratte per dieci ore con acqua, spremuto ed evaporato il liquido fino alla sesta parte e poi convertito in unguento con 60 p. di midollo di ossa di bue, cui si aggiunge un po' di olio odoroso. — Per il fumo si prescrive di solito la pipa; nel male di denti più volontieri il zigaro, perchè questo tenendosi in bocca dà maggiore probabilità d'azione della nicotina, estratta dalle foglie di tabacco macerate dalla saliva. Per i così detti clisteri di fumo di tabacco si adopra un apparecchio particolare, oppure si uniscono

due pipe di creta, il boccaglio di una delle quali si introduce nell'ano, mentre quello dell'altra si tiene in bocca per soffiare sul tabacco acceso. — Per il tabacco da naso non si suole raccomandare il tabacco più sottile e più asciutto, ma si preferisce in generale quello grosso ed umido, perchè di azione meno intensa sui nervi e sul cervello.

La *nicotina* si raccomanda *internamente* alla dose di 1-3 fino a 5 milligrm. per volta in forma pillolare o in mistura mucilaginosa od in soluzione alcoolica; ma a chi la volesse sperimentare, raccomanderei di cominciare con 1 milligrm. solo e di accrescere la dose singola poco a poco, se bene tollerata, fino a 5 milligrm. Reil prescriveva 1 goccia (vale a dire incirca 2-3 centigrm.) sciolta in 100 gocce di alcool, della quale soluzione amministrava ogni ora cinque gocce. Le maggiori dosi se ne davano nel tetano. — Hebra usò il sale doppio di sublimato ed acetato di nicotina alla dose di 2-10 centigrm. al giorno. — *Esternamente* il Gowe applicò compresse bagnate con una soluzione di 1 grm. di nicotina in 50 grm. d'alcool; Pavesi injettò nella vescica 15-30 grm. di una soluzione di 60 centigrm. di nicotina in 360 grm. d'acqua e 30 gram. di mucilagine di gomma arabica, ed Erlenmeyer impiegò per le injezioni sottocutanee 1 milligrm. di nicotina per volta, sciolto in 1 grm. di acqua distillata.

§ 627. — **Parte farmaceutica.**

Le foglie officinali di nicoziana sono fornite dalla *Nicotiana Tabacum L.* (*Solaneæ*), ma assai spesso si trovano nelle farmacie anche le foglie della *N. macrophylla Spreng.*, *N. rustica L.* e di qualche altra specie di *Nicotiana*, piante oriunde dell'America centrale, oggi coltivate in quasi tutti i paesi di clima caldo o temperato.

I selvaggi dell'America conoscevano il tabacco da molto tempo, e gli Spagnuoli li videro fumare alla scoperta dell'isola di S. Domingo, da dove portarono il tabacco in Ispagna ed in Portogallo. Nel 1496 il frate spagnuolo Romano Pane ne scrisse pel primo, ed Oviedo descrisse per il primo la pianta, che fu portata in Europa tra il 1555 ed il 1559; ma solo dopo il 1560 quando l'ambasciatore francese Jean Nicot portò il tabacco da Lisbona a Parigi, l'uso e la coltivazione di questa pianta velenosa si diffuse presto per tutti i paesi. Nicot fece conoscere il tabacco alla regina di Francia *Caterina de' Medici*, ed il cardinale *Santacroce* e l'ambasciatare pontificio *Tornabuono* lo misero in onore in Italia nel 1585. L'uso del tabacco da naso sarebbe, secondo Ramazzini, inventato in Italia. In questo modo la vecchia Europa tanto superba della sua antica civiltà, venne ad imparare l'uso del fumo dalla bambina America e da popoli selvaggi, e non ostante che il primo assaggio del tabacco faccia a tutti nausea od anche vomito, non ostante che esso sia un veleno sopente potentissimo, e non ostante o forse appunto per le difficoltà che illuminati governi opposero alla diffusione di questa erba malsana, finchè i ministri delle finanze non ebbero inventato il monopolio: la coltivazione ed il consumo del tabacco da fumo e da naso si rese veramente generale, ed i

poeti cantarono le lodi della « divina foglia », e perfino le donne cominciarono a concederle la loro protezione. E tutta questa fortuna si ebbe l'erba malefica, mentre per curioso contrasto un'altra solanacea, portata pure dall'America, il *Solanum tuberosum L.*, la utile patata destinata nelle epoche di fame a salvare milioni di vite, per due secoli ebbe a combattere i più grandi pregiudizii del volgo ed in principio si dovevano dai governi costringere i contadini a coltivarla. Tanta è la stupidità e perversità innata al genere umano, tanto si è l'uomo scostato dalle condizioni naturali!

Le foglie differiscono alquanto fra di loro secondo la specie dalla quale provengono, ed inoltre secondo la varietà alla quale appartengono; anche la coltivazione, le condizioni di clima, di terreno, di umidità, ecc. influiscono sull'aspetto esterno della pianta intiera e sulla sua ricchezza di principio narcotico. Le prime due specie sunnominate presentano ognuna le due varietà *sessilifolia* e *petiolata;* la *Nicotiana rustica L.* presenta le due varietà *latifolia* ed *angustifolia*. La coltivazione può rendere la *N. macrophylla Spreng.* tanto somigliante alla *N. Tabacum L.*, da farla ritenere originalmente una varietà della seconda, e molte altre specie credute stabilirsi da varii botanici, come *N. fruticosa L.*, *N. petiolata Ag.*, *N. Lehmanni Ag.* e *N. chinensis Fisch.* furono già riconosciute semplici ed accidentali varietà della *N. Tabacum L.*

In generale le foglie sono grandi, scostate dal fusto, orizzontali o pendenti, ricche di glandole, vischiose, lanuginose, se fresche verdi-giallognole di odore sopente nauseoso, e di sapore acre-amaro nauseante, se essiccate bruno-gialle, di poco odore, di sapore acre disaggradevole. Le foglie della *N. Tabacum L.* sono pendenti od almeno dalla metà ricurve in basso, oblungo-lanceolate fino ad ovate, appuntate, secondo la varietà sessili o picciuolate; i nervi laterali principali si staccano dapprima pochissimo dal nervo mediano, decorrendo per un pezzo *quasi parallelamente* al medesimo, per deviarne poi sotto un *angolo acuto;* la corolla di questa specie è biancastra con tinta verdognola o rosea, coll'orlo roseo e colle lacinie ripiegate indietro. Queste foglie rappresentano il così detto *tabacco di Virginia* (*Folia Nicotianæ virginianae*). Le foglie della *N. macrophylla Spreng.*, si staccano orizzontalmente dal fusto, sono più larghe, ovate o cordate, raramente pure un po' oblunghe, appuntate, pure secondo la varietà sessili o picciuolate; coi nervi laterali *quasi ad angolo retto* derivanti dal nervo meridiano. Esse rappresentano il così detto *tabacco di Maryland*, che è il più affine a quello di Virginia. Le foglie della *N. rustica L.* sono picciuolate, ottuse e secondo la varietà ovato-tondeggianti un po' cordate (var. latifolia), oppure ovato-ovali, alla base arrotondate od assottigliate (var. angustifolia); la corolla di questa specie è giallo-verdognola, alle fauci ristretta, all'orlo allargata, piegata, quinquelobata; i nervi laterali si staccano pure *quasi ad angolo retto* dal nervo mediano. Queste foglie forniscono il così detto *tabacco turco*. — Varie altre specie di tabacco vengono ancora coltivate ne' diversi paesi: speciale menzione merita ancora la *N. repanda Willd.*, che si coltiva nell'Avana.

Le foglie fresche di tabacco furono analizzate da Posselt e Reimann: erano tolte da una pianta coltivata in Europa, e precisamente nelle vicinanze di Heidelberg. L'analisi diede il seguente risultato:

Nicotina	0,060
Nicozianina	0,010
Materia estrattiva amara	2,870
Gomma impura per un po' di melato di calce	1,740
Resina verde	0,267
Albumina	0,260
Glutine	1,048
Acido malico libero	0,510
Melato d'ammoniaca	0,120
Solfato di potassa	0,048
Cloruro di potassio	0,063
Melato e nitrato di potassa	0,095
Fosfato di calce	0,166
Melato di calce	0,242
Silice	0,088
Lignina	4,969
Amido	tracce
Acqua	88,280
	100,836

Löwig trovò nel tabacco *acido nicozianico* e Goupet un po' di acido citrico. — Il così detto *olio empireumatico di tabacco* è per massima parte un prodotto di decomposizione, ma non si trova preformato nelle foglie. Trousseau ha ragione se avverte, che la nicoziana sarebbe un narcotico meno acre, se si adoperassero le foglie semplicemente essiccate: una grandissima parte delle proprietà acri che ha il tabacco da fumo e da naso come si vende, è dovuta alla *concia.*

Quanto alla *nicotina,* il tabacco dell'Avana, secondo Schlössing, ne contiene 2 %: quello di Maryland 2, 3 %; quello di Virginia 6, 9 %: quello di Kentucky 6 %; quello del Pas de Calais 4, 9 %; quello del Lot 8 %; del Lot e Garonne 7, 3 %; quello di Alsazia 3, 2 %; quello del dipartimento del Nord 6, 6 %: quello di Ille e Vilaine 6, 2 %, ciò che dimostra che varia assai la quantità della nicotina, e quindi anche la forza narcotica delle foglie, secondo la diversa provenienza.

La *nicotina* (*Nicotinum*), scoperta nel 1809 dal cremonese Cerioli, e preparata in istato impuro anche da Vauquelin, Robiquet e Warden, fu ottenuta *pura* per la prima volta soltanto da Posselt e Reimann nel 1829. La nicotina è una sostanza liquida, oleiforme, limpida, incolora e trasparente al pari dell'acqua, che col tempo assume un colore giallo, e finalmente per assunzione di ossigeno dell'aria diventa bruna e densa, di odore acre ammoniacale poco simile a quello del tabacco, di sapore urente, di reazione alcalina, igroscopica, solubile in acqua, alcool, etere

ed olii grassi, pochissimo nell'olio essenziale di trementina, del peso specifico, secondo Barral, in istato liquido ed a 4⁰ di temperatura di 1,033, ed a 15⁰ di 1,027. Bolle a 25⁰ e si volatilizza dando vapori di odore penetrante di tabacco, abbrucia collo stoppino con fiamma caliginosa, e congela a — 10⁰; polarizza la luce a sinistra. La formola chimica della nicotina è: $H_7C_{10}N_1 = H_4C_{10} + NH_3$.

Quanto alle *proprietà chimiche* della nicotina, che la fanno riconoscere in altri liquidi, notiamo che la grande solubilità contemporanea di essa nell'acqua e nell'etere, ed il fatto che l'etere la attira a sè e se la appropria anche dalla soluzione acquosa, sono in certo grado caratteristici per la nicotina in confronto della maggior parte degli alcaloidi vegetali. I *reagenti più caratteristici* della nicotina, alcuni de' quali dànno però la reazione solo dopo alcune ore, sono i seguenti: il *bicloruro di mercurio* (sublimato corrosivo), con cui dà cristalli aghiformi bianco-gialli; il *bicloruro d'oro*, con cui dà un precipitato rosso-giallo, solubile nell'eccesso di nicotina; il *bicloruro di platino*, con cui la nicotina completamente libera di ammoniaca, dà cristalli della forma di prismi rombici e di bel colore giallo; il *cloruro di palladio*, con cui dà prismi rossi: l'*acido tannico* da cui viene precipitata; la *soluzione di jodo* con cui dà un precipitato giallo che dopo poco tempo si sperde, e se la soluzione conteneva molto jodo, un precipitato rosso del colore di solfuro di antimonio. Oltreciò dà molte reazioni simili a quelle dell'*ammoniaca caustica*, perfino i vapori bianchi coll'acido cloridrico, ma se ne distingue per ciò che l'acido tannico la precipita, mentre non precipita l'ammoniaca.

Si prepara estraendo le foglie con acido solforico allungato, distillando il liquido con un po' di calce, sbattendo il distillato con etere, nel quale la nicotina si scioglie, ed evaporando l'etere, col che si residua la nicotina, che poi si libera per mezzo del riscaldamento dell'acqua e dell'alcool che contiene, e finalmente si distilla in una corrente di gaz idrogeno (Löwig).

I sali di nicotina, se sono puri, non hanno odore; il loro sapore è acre, e somiglia a quello del tabacco. I sali semplici cristallizzano difficilmente, anzi piuttosto si squagliano, sono solubili nell'acqua e nell'alcool, insolubili nell'etere; i sali doppii cristallizzano facilmente, come quello di acetato di nicotina e sublimato.

La *nicozianina* (*Nicotianinum*) ossia *canfora di tabacco*, nominata prima anche *tabaccina* (*Tabacinum*), fu scoperta da Hermbstädt; sembra uno stearopteno, ed è una sostanza cristallina bianca, volatile, insolubile in acqua, solubile in alcool, etere e liscivia di potassa, dell'odore di tabacco, di un sapore simile a quello del fumo di tabacco; non dà sali cogli acidi. Si separa dal distillato acquoso delle foglie di tabacco, nuotando sulla superficie del liquido.

Il *fumo di tabacco* contiene (Raab) carbonato ed acetato di ammoniaca, nicozianina, olio empireumatico, materia vegetale carbonizzata, vapore acqueo ed alcuni gaz, secondo Vogel gaz solfidrico ed anche acido cianidrico. Secondo Orfila, Melsens, Quèrard, Malapert e recentemente ancora Heubel, contiene anche nicotina, che però viene negata

al fumo da VOHL ed EULENBURG, che vi constatarono invece la *serie delle basi piridiniche* (*piridina*, picolina, lutidina, collidina, parodina, coridina, rubidina, viridina), alcune delle quali, in ispecie la picolina, somiglia non poco nella sua azione alla nicotina, per cui la prova fisiologica dell'esistenza di nicotina nel fumo di tabacco, data da HEUBEL, lascia a desiderare.

La farmacia possiede i seguenti preparati di tabacco:

1.° *Estratto di nicoziana acquoso* (*Extractum Nicotianæ aquosum*), che si prepara mediante ripetuta macerazione in alcool delle foglie di *Nicotiana Tabacum L.* ed evaporazione dell'estratto fino alla consistenza di estratto denso. Si dà internamente nella dose di 5-10 centigrm. tre-quattro volte al giorno, ma è fuori d'uso. WOLFHEIM lo vantava specialmente nella *pertosse*, ad 1-3 centigrm. per i bambini. — *Esternamente* si usava a 5-10 centigrm. in un infuso di senna con tuorlo d'uovo per *clistere* nell'ernia incarcerata, e per *unguenti* alla dose di 2-5 grm. sopra 20 grm. di sugna contro *neuralgie*, e specialmente contro *l'odontalgia* (CHIPPENDALE), ed alla dose di 2 grm. sopra 20 grm. di midollo d'ossa di bue contro la caduta dei capelli (DORVAULT).

2.° *Acqua di nicoziana* (*Acqua Nicotianæ*), che si ottiene per distillazione delle foglie di *Nicotiana rustica L.*, e fu vantata da RADEMACHER contro il cholera, contro cui quanto possa giovare, ognuno saprà figurarsi!

3.° *Tintura di nicoziana* (*Tinctura Nicotianæ*), che si prepara pure dalle foglie di *Nicotiana rustica L.*, mescolando parti uguali di succo fresco spremuto dalle foglie e di alcool rettificatissimo, e si dava a 5-30 gocce per volta, in ispecie nella disuria spastica.

4.° *Tinctura di nicoziana di Fowler* (*Tinctura Nicotianæ Fowleriana*), che si prepara facendo macerare per un'ora in un vaso chiuso ed a bagnomaria 30 p. di foglie secche di tabacco in 500 p. di acqua bollente, spremendo 120 p. di questa infusione ed aggiungendovi 60 p. di alcool rettificato. Di questa tintura, FOWLER somministrò nelle idropisie due volte al giorno 40 gocce, spingendo di 5 in 5 gocce la dose fino a 200 gocce. — Si ricordi che vi ha ancora *un'altra tintura di Fowler*, quella *arsenicale*, per cui sarà sempre utile specificare bene quella che si richiede, onde si evitino sbagli possibili.

2. *Erba di Lobelia inflata. Tabacco d'India. Indian tabacco.*

Herba Lobeliæ inflatæ.

§ 628. — **Parte fisiologica.**

La lobelia è un antico rimedio popolare dell'America, dove si chiama « *Asthmaweed* », e viene usata specialmente dai medici americani ed inglesi, ma già da qualche tempo si adopera anche in Germania, Italia e Francia. Il suo principio efficace è un alcaloide, la *lobelina*, ma forse anche l'*acido*

lobelico e l'*olio etereo di lobelia* e la *lobelacrina,* ossia *resinoide lobelino* (nel quale vi è contenuto l'olio etereo solo in tenuissima quantità), hanno qualche parte all'azione complessa di questa droga.

Dosi grandi di *erba di lobelia* prese *internamente*, producono fenomeni di avvelenamento, che dagli uni si dicono simili a quelli prodotti dalla nicoziana (Posner), dagli altri simili a quelli dell'ipecacuana e dell'euforbia; Bastik da parte sua confronta l' azione della lobelina con quella della giusquiamina. In ogni caso bisogna considerare la lobelia come un veleno narcotico. — Dosi minori dell'erba di lobelia sono seguite da vertigine, cefalea, debolezza generale, tremori degli arti, polso piccolo, sudore freddo, vomito e diarrea. Le dosi piccole hanno un effetto espettorante che, secondo le mie esperienze, è davvero di qualche rilievo; si attribuisce loro un effetto diaforetico, il quale però non ho potuto mai confermare in pratica, chè, se un infermo comincia davvero a sudare dopo l'uso della lobelia, questo sudore, anzichè essere vera diaforesi, mi sembra prodotto solo dalla nausea e dalle vomiturizioni. Le piccole e medie dosi di lobelia, secondo Werber, accrescono le secrezioni delle mucose, specialmente degli organi respiratorii, delle fauci, dello stomaco, dell'intestino e dell'utero, come pur quelle del fegato, dei reni e della pelle.

La *tintura di lobelia inflata,* che è più usata in medicina ed oltre la lobelina contiene anche gli altri principii efficaci della lobelia, produce, secondo Procter, nella dose di 5.40 gocce costantemente i seguenti fenomeni: disfagia, senso di stringimento del petto e della laringe, difficoltà della respirazione, irregolarità delle contrazioni cardiache con diminuzione della loro frequenza, la quale può spingersi fino a sedici battute (Barallier), cefalea, debolezza generale, rilasciamento muscolare, senso di assopimento, sonnolenza e *dilatazione delle pupille.* Meno costanti, anzi, secondo Barallier, meramente accessorii, sono i disturbi da parte del tratto gastro-enterico, fra i quali sono abbastanza frequenti l'inappetenza, la nausea, le vomiturizioni, il vomito, la diarrea ed i dolori colici. Barallier spiega tutti questi effetti della lobelia inflata, ammettendo un'azione particolare della medesima sul nervo vago: i fenomeni polmonari e cardiaci non che quelli gastro-enterici che si osservano dopo l'uso di questa pianta, appoggiano difatti queste vedute, tanto più che, secondo Longet, il taglio de' vaghi non solo aumenta la secrezione biliare, ma produce anche fenomeni nel plesso solare, spettanti a disturbi della sensibilità e del moto.

Nei non rari casi di *avvelenamento acuto da lobelia,* così detto *coffinismo,* che avvennero in America grazie all'abuso ciarlatanesco della lobelia che vi si fece da molti, specialmente da Coffin, casi che si osservarono non di rado anche in Inghilterra, primeggiavano i fatti gastro-enterici e quelli nervosi: gastralgie, vomito, diarrea, bruciore nel mitto, obesità della testa, vertigine, *ristringimento delle pupille*, prostrazione generale e poi convulsioni generali e morte, con i segni di un'acuta gastro-enterite e di forte iperemia cerebrale all'autopsia.

La *lobelina* (alcaloide), dichiarata da Bastik un potente veleno d'azione simile a quella della giusquiamina, ha già in piccola dose tutti

gli effetti di una dose grandissima dell'erba di lobelia, specialmente riguardo al sistema nervoso. PROCTER avvelenò un gatto con 6 centigrm. di lobelina sciolti in acqua ed introdotti nello stomaco: l'effetto fu rapido, il tratto gastro-enterico era poco interessato, in quanto che non si ebbe ad osservare nè vomito, nè diarrea; ma era eminentemente colpito il sistema nervoso: *le pupille si dilatarono* e l'animale subì una prostrazione generale così considerevole che per un'ora intiera era fuori di stato di eseguire il menomo movimento e dopo quindici ore non ancora avea acquistato la completa libertà del moto.

La *lobelacrina*, ossia *lobelino* (resinoide), che non si deve scambiare colla lobelina alcaloide, ed il quale si usa pura in America, è, secondo i medici americani, distinto in ispecie per le proprietà emetiche che presenta nelle dosi maggiori, mentre nelle piccole servirebbe più come mezzo narcotico sedativo e diaforetico (?)

Nei cadaveri degli animali avvelenati con lobelia si trova sopra tutto iperemia dello stomaco ed intestino, iperemia del cervello e forte replezione dei vasi polmonari (CURTIS, PEARSON, ELLIOT, PROCTER).

Esternamente il succo fresco di lobelia produce una viva irritazione della pelle e della mucosa con rossore ed infiammazione, come la si suole osservare dopo qualunque altra sostanza acre.

§ 629. — **Parte terapeutica.**

La lobelia inflata, specialmente in forma di tintura, si usa *internamente* e si vanta efficace in ispecie nelle malattie degli organi respiratorii: ma se in alcune di esse riesce veramente vantaggiosa, non lo è affatto in tutte, ed anzi si può dire che per molte di quelle affezioni, quelli encomii son fatti con pochissimo fondamento, perchè gli effetti ad essa attribuiti mi sembrano in moltissimi casi spettare al *post hoc*, e non al *propter hoc*. Certamente, la lobelia non è finora studiata così bene, da poterla con fondamento razionale indicare. Sopra tutto la si prescrive ne' seguenti casi:

1. Nell'*asma riflesso da catarro bronchiale cronico, con broncostenosi ed enfisema meccanico da ritenzione d'aria ne' polmoni*, dove può avere qualche buon effetto come espettorante, ed in dose maggiore come emetico, rendendo più libere le vie dei bronchi imbarazzate da muco accumulato. Aggiungendo, che in questi casi si può far valere alquanto anche l'effetto narcotico e calmante del rimedio, bisogna riconoscerlo utile in quei casi di asma, in cui questo dipende da *spasmo riflesso* provocato dall'accumulo di muco, e quindi specialmente nell'asma che accompagna certi *catarri cronici secchi*, che esacerbando alquanto dopo un'influenza reumatica, molestano assai gli infermi e riescono facilmente a rendere la respirazione insufficiente, occludendo quasi completamente col muco scarso, ma tenace, il lume de' bronchi già ristretti per la cronica, anzi abituale tumefazione della mucosa. In queste condizioni *io stesso* trovai utile la lobelia, benchè contro questa forma di broncostenosi catarrale non si possa rinunziare all'efficacissimo joduro potassico, ed in generale sia da preferirsi ad essa in pratica anche la poligala senega e

l'ipecacuana, specialmente là dove è ben tollerata, e non si desiderano contemporanei effetti narcotici. Perciò quando la prescrivo, le unisco volontieri gli alcalini, la poligala ed il fellandrio, oppure la ipecacuana:

P. Radice di poligala senega 5,00 — 10,00
Radice di liquirizia 20,00
Fa decotto; alla fine dell'ebollizione infondi
Semi di fellandrio acquatico 20,00
Alla colatura di 150,00 aggiungi
Bicarbonato di soda 3,00
Salammoniaco depurato 1,00
Acqua di finocchio 30,00
Tintura di lobelia inflata gocce 60
S. ogni due ore tre cucchiai.

Nelle stesse condizioni la trovarono utile anche SAMUEL THOMPSON, che la introdusse nella farmacologia, TROUSSEAU, ORNSTEIN a Nauplia, PROCTER, CLARUS, POSNER, WERBER, BARALLIER ed altri. In America ed in Inghilterra la lobelia è molto usata anche da individui non medici, e COXA, FAIT, THAKER, TAYLOR , LETHEBY, WOOD, WILSON, ecc. hanno registrato oltre dodici casi di avvelenamento letale per abuso terapeutico, ciò che invita sempre a grande cautela nell'uso della medesima.

2. Come *espettorante in generale* e contemporaneo calmante nel semplice catarro senza asma, nella broncoblennorrea, nella bronchite capillare, nell'enfisema, nella tisi tubercolosa polmonare, nella pertosse, nella pneumonite, ecc. (PROCTER, SCHLESIER), ne' quali casi preferisco in generale i balsamici, la poligala senega, l'ipecacuana, ma talvolta tento anche la lobelia, che io stesso ho trovata più volte utile in proposito. Quanto alla *pertosse* si sperava di poter colla lobelia abbreviarne anche la durata, ciò che naturalmente non si è verificato; però vi gioverebbe, secondo ANDREWS e MORELLI, come in generale in tutti i casi di *tosse spasmodica*, come calmante.

3.° Nell'*asma nervoso puro*, asma da *semplice broncospasmo* (e quindi anche nell'*asma isterico*), dove fu creduto un rimedio specifico da CUTLER, ANDREWS, ELLIOTSON, BIGELOW, BOWER, NEUMANN, SCHLESIER, BEHREND, e sopratutto da MICHÈA e da WERBER, il quale ultimo, però, le unisce la tintura d'oppio, per cui l'effetto potrebbe più spettare a questo che alla lobelia. Io pure l'ho adoprata nell'asma da semplice broncospasmo, e posso dire che talvolta gli ammalati si sentivano *dopo* molto migliorati; altre volte, però, non ne vidi nessun risultato, per cui non credo troppo all'efficacia di questo rimedio nell'asma nervoso puro. Anche JAKSCH prescriveva in questi casi volontieri la tintura di lobelia unitamente ad acqua di lauroceraso.

4.° Come *calmante della dispnea* in tutti i casi di difficile respirazione, perfino in quelli dipendenti da broncostenosi o da malattie cardiache, dove, secondo BOWER ed ELLIOTSON, gioverebbe almeno palliativamente, mentre io in questi casi non ne vidi buon effetto.

5°. Come *antispasmodico*, specialmente nell'*epilessia*, nell'*isterismo* e nel *tetano*, nelle quali affezioni non giova a nulla. In questi casi si

preferisce dagli Americani il resinoide lobelino alla tintura ed alla lobelina alcaloide.

6.º Come *mezzo emetico*, per il quale scopo si usa molto in America, ma difficilmente si impiegherà in Europa, non ostante che Bidault de Villiers ne avesse fatto grandi encomii specialmente nel *crup*, per eliminare col vomito le pseudomembrane. La dose emetica è sempre pericolosa per l'avvelenamento possibile che può produrre.

Esternamente l'erba di lobelia fu adoprata per fumo e per inalazione nell'asma nervoso da broncospasmo ed oltreciò per clisteri ne' casi di ernia incarcerata (Eberle); il resinoide lobelino si usa per clistere e per injezioni in vagina ne' casi di rigidità del collo dell'utero e di isterospasmo, come pure in forma di unguento calmante ne' casi di ulceri dolenti.

Dose ed Amministrazione. — La lobelia si preferisce *internamente* in forma di polvere nella dose di 10-30 centigrm. per volta, od in decozione, 3-5-10 grm. sopra 150 grm. di colatura; più di rado per fanciulli, specialmente nella pertosse, in infusione a 2-3 grm. sopra 100 grm. di colatura. — *Esternamente* si usa per clistere e per injezioni la decozione di 5-10 grm. sopra 120 grm. di colatura; oltreciò si prescrivono anche i clisteri di fumo di lobelia, analogamente a quelli di tabacco, e nell'asma nervoso si fece anche fumare l'erba di lobelia nella pipa, mentre Ornstein vi fece inalare i vapori di una infusione calda di lobelia.

La *lobelina* alcaloide non è finora adoprata, per cui la dose terapeutica di essa non è ancora stabilita: in ogni caso gli sperimenti clinici richiederebbero grande circospezione, giacchè 5 centigr. riescono velenosi per animali, e 4 grammi basterebbero ad uccidere un uomo adulto. Perciò nell'uomo gli sperimenti non dovrebbero istituirsi che cautamente cominciando con $^1/_2$-1 centigrm. per dose in pillole. — La *lobelacrina* ossia *lobelino* resinoide si prescrive internamente alla dose di 2-5 centigrm. per volta in polvere e pillole; esternamente per unguento, 1-2 grm. per 20 grm. di grasso, e $^1/_2$-1 grm. in soluzione per clistere.

§ 630. — **Parte farmaceutica.**

L'erba di lobelia proviene dalla *Lobelia inflata L.* (*Lobeliaceæ*), pianta comune dell'America settentrionale, le cui foglie sono sessili, lunghe 2-3 centimetri, oblungo-lanceolate, dentate, di sapore disaggradevole acre-urente.

L'erba di lobelia contiene la *lobelina* (alcaloide), la *lobelacrina* (detta anche *lobelino* resinoide), l'olio etereo di lobelia e l'acido lobelico, oltre le solite sostanze vegetali, clorofillo, mucilagine vegetale, gomma, cera, stearina, acqua, sali a base di calce, magnesia, potassa, ferro e manganese, ecc. (Reinsch).

La *lobelina* (alcaloide), scoperta da Colhoun e poi preparata pura da Bastick e Procter, è una sostanza liquida oleiforme-tenace, volatile, giallognola, facilmente solubile in alcool ed etere, meno solubile in acqua, di sapore simile a quello di tabacco, dello stesso odore della pianta (dopo

aggiunto, però, dell'ammoniaca, senza la quale è quasi priva di odore) e di reazione alcalina, di peso specifico inferiore a quello dell'acqua. Dà sali cristallizzabili con varii acidi, specialmente coll'acido acetico, e coll'acido cloridrico, il cui sale dà bei prismi quadrangolari incolori, secondo Schlossberg e cogli altri acidi minerali; i quali sali vengono precipitati dall' acido tannico. — I semi di lobelia contengono due volte più lobelina che le foglie (Procter). — La lobelina *si prepara* dalle foglie (Bastick), o meglio dai semi (Procter), estraendo questi con alcool, acidulato per mezzo di acido acetico, per toglierne la sostanza acre, evaporando l'estratto alcoolico, trattandolo poi con magnesia ed acqua per più ore, e filtrando il liquido che contiene la lobelina, la quale si leva con etere; si decanta e si lascia evaporare, si ridiscioglie il residuo bruno-rosso in acqua avvalorata di poco acido solforico, si libera della materia colorante per mezzo dell'ebollizione con carbone animale, si satura con magnesia, si filtra, si tratta con etere e si decanta, per lasciar evaporare l'etere spontaneamente: il prodotto liquido che si residua è la lobelina.

La *lobelacrina* o *lobelino* (resinoide), che troppo facilmente si confonde o si scambia colla lobelina (alcaloide) e che nell'America stessa, dove si prepara, si vende pure sotto il nome di lobelina, è una polvere bianco-giallognola di odore e sapore dolciastro piacevole, un po' acre: fu trovata da Enders, ed è veramente un glicoside, che bollendo con acqua si decompone in zucchero ed acido lobelico.

L'*acido lobelico* fu scoperto da Pereira.

La *farmacia* possiede i seguenti preparati di lobelia:

1°. *Tintura alcoolica di Lobelia*, detta semplicemente anche *Tintura di Lobelia* (*Tinctura Lobeliæ alcoholica, T. Lobeliæ*), che si prepara estraendo 1 p. d'erba di lobelia con 6 p. di alcool, e si somministra a 10-30 gocce per volta, più volte al giorno. È il preparato più usato della lobelia: anzi volendo ordinare questa, si sottintende quasi da sè questa tintura di lobelia.

2°. *Tintura eterea di lobelia* (*Tinctura Lobeliæ ætherea*), che si prepara trattando l'erba di lobelia con etere (Reece); è meno raccomandevole e spesso controindicata, perchè troppo eccitante per l'etere.

3.° *Stipiti o Fusti di Dulcamara. Sommità di Dulcamara.*

Stipites Dulcamaræ. Herba Dulcamaræ.

§ 631. — **Parte fisiologica e tossicologica.**

Raccomandata come diuretico ne' tempi più remoti, da Dioskorides, poscia portata all'apice della gloria dai seguaci di Boerhaave, Linnè, e Sauvages, vantata ancora da Mattioli e Bauhin, è oggi altrettanto dimenticata e disprezzata, da servire all'ironia della medicina... Compratela, compratela, per poco ve la do! — Ma come non era meritata la sua fama di specifico, così è ingiusto il suo disprezzo odierno nella farmacologia. *Sic transit gloria mundi.*

Gli stipiti di dulcamara, il cui principio attivo è la *solanina*, si dicono nelle piccole dosi utili come un rimedio diaforetico, diuretico ed anche drastico, mentre nelle dosi maggiori agiscono certamente come un mezzo narcotico, ed oltre di assopire il sistema nervoso, producono, secondo gli sperimenti di LINNÈ, CARRÈRE, STARKE, DE HAEN, CHEVALLIER, MURRAY e NEUMANN, bruciore delle fauci, vomito e diarrea, aumento della diuresi con stranguria od incontinenza d'orina, sudore generale (non confermato da CLARUS), ansia ed inquietudine generale, cefalea, senso d'ebbrezza, delirio, ninfomania, spasmi clonici simili a scosse elettriche (SOBERNHEIM). Secondo altri, produrrebbero talvolta anche esantemi cutanei, specialmente urticaria (HOPPE), eritema del volto (CAPPARONI), probabilmente mediante un' influenza sul sistema nervoso della pelle, non che convulsioni generali e paralisi degli arti per influenza sui centri nervosi. La proprietà principale della dulcamara, di cui si vuol fare tesoro nella terapia, sarebbe sempre quella di aumentare le secrezioni, specialmente di sudore e di orina, come pur quella della saliva; secondo alcuni ne verrebbe accresciuta anche la attività secernente degli intestini, e PEREIRA osservò che la dulcamara agisce favorevolmente anche sulla secrezione della mucosa bronchiale, osservazione confermata recentemente da CAPPARONI nella clinica di BACCELLI. — POSNER crede in proposito che in ispecie l'aumento della diaforesi e della diuresi si debba mettere più a conto dell'acqua calda, che della dulcamara stessa, usandosi questa di solito in forma di tisane calde, ed in ciò non ha torto, e gli sperimenti di CAPPARONI negherebbero pure l' azione diaforetica e diuretica della solanina come tale.

La *solanina* fu sperimentata sull'uomo già da DESFOSSES e MAGENDIE, ai quali rivelò la sua proprietà di produrre *salivazione*, vomito, o violenti, ma inani sforzi di vomito, sonnolenza ed assopimento. In bocca essa dà un sapore acidulo o salino, debolmente rinfrescante, e sotto la masticazione produce un senso di vischiosità. Nelle fauci e nello stomaco si nota un senso disaggradevole di grattamento, dopo il quale seguono facilmente aumento della frequenza del polso, sbadigli, sonnolenza ed assopimento (senza precesso senso di eccitamento) e leggeri crampi tonici negli arti inferiori. Dopo le dosi maggiori, SCHROFF osservò presto un notevole aumento della frequenza di polso, con contemporanea debolezza e piccolezza del medesimo, che in alcuni casi arrivarono a tanto da farlo comparire filiforme; osservò oltreciò il senso d'oppressione al petto e difficile respirazione, raucedine, salivazione ed iperemia dello stomaco con nausea, rutti, vomiturizioni e tormini, asciuttezza e prurito della pelle, senso di freddo alle estremità, pesantezza di testa o vera cefalea, vertigine, sonnolenza, coll'impossibilità di addormentarsi e di dormire tranquillamente, e con sogni di spavento se l' infermo riuscì ad addormentarsi; osservò finalmente uno spiccato senso di debolezza generale, mentre rimasero normali le evacuazioni delle orine e delle feci. All'incontro, secondo CLARUS, la solanina produrrebbe sempre congestione attiva dei reni assieme ad aumento (?) della diuresi e costante albuminuria, senza che però la solanina stessa si potesse constatare nelle urine: osservazioni che furono

contradette poi da CAPPARONI, che sperimentava probabilmente con solanina più pura. — Come dimostrò anche FRONMÜLLER, la solanina non si può considerare come un mezzo ipnotico.

La *mancanza della midriasi* nell'uomo caratterizzerebbe, secondo SCHROFF, la solanina, in confronto degli altri alcaloidi solanacei, dell'atropina, daturina e giusquiamina. CLARUS osservò piuttosto miosi che midriasi dopo la solanina, l'ultima solo di rado, e solo poco tempo avanti la morte. E se tanti altri autori degnissimi di fede per diligenti ricerche ed accurate osservazioni, contraddicono recisamente a queste asserzioni, come, per es., SOBERNHEIM e FRAAS, che sperimentarono sopra animali, e come i medici dell'ospedale civile di Vienna, i quali hanno osservato anche nell'uomo la midriasi dopo la solanina usata internamente a 25-30 centigrm. al giorno, ciò si spiega unicamente colla impurità dei preparati impiegati, che là dove producevano la midriasi, contenevano probabilmente, causa la preparazione forse con acidi, anche molta solanidina, se non erano addirittura impuri per altri midriatici.

La *injezione di solanina nelle vene giugulari* uccide, secondo FRAAS presto ed in piccole dosi (10-30 centigrm, basterebbero per cani, $1^{1}/_{2}$-2 gram. per cavalli), sotto i sintomi di spasmo respiratorio, frequenza enorme delle contrazioni cardiache, convulsioni generali, rigidità tetanica di muscoli e dilatazione enorme delle pupille (la quale ultima fa, però, credere che non si sia sperimentato con solanina veramente pura).

CLARUS dichiarò la solanina per un veleno narcotico-acre che paralizzi specialmente il midollo oblungato, i nervi pneumogastrici ed il midollo spinale, mentre ecciterebbe i nervi periferici (?). Ne' casi di avvelenamento la morte avviene specialmente per contrazione tetanica o per paralisi de' muscoli respiratorii. Come questo fatto, così anche l'aumento di frequenza del polso con debolezza del medesimo, indica l'influenza paralizzante della solanina sul midollo oblungato e sui nervi vaghi. Le meningi si trovarono da CLARUS congeste ne'conigli avvelenati con solanina, e talvolta questa congestione si spinse fino all'apoplessia. — OTTO dichiarò la solanina per un forte veleno narcotico che possa produrre paraplegia: egli attribuisce senz'altro la paralisi degli arti posteriori nelle vacche e ne' buoi nutriti quasi esclusivamente con patate, al contenuto di queste di solanina (?). — MALIK, SPATZIER e BERGMANN incolpavano la solanina contenuta ne' germogli delle patate, come causa della peste bovina e del mal rosso de' majali; incolpazioni che oggi dopo la scoperta de' microbi relativi farebbero sorridere, ma che furono anche prima già confutate dalle ricerche di FRAAS. È, però, certo che il consumo di patate che abbiano cominciato a germogliare, riesce nocivo anche alla salute dell'uomo, benchè su ciò non si posseggano finora dettagliate osservazioni nè studii sperimentali esatti e sufficienti.

Le sperienze più importanti fatte colla solanina sono quelle di TH. HUSEMANN e BALMANYA: negli animali a sangue freddo paralizza nettamente i centri nervosi, senza influire sui nervi periferici e sui muscoli striati, diminuisce la frequenza de' battiti cardiaci, mentre, però, il cuore continua a battere per qualche tempo anche dopo paralizzati i

movimenti volontarii e l'attività riflessa, per arrestarsi finalmente in diastole: nei conigli produce apatia senza vera ipnosi, diminuzione del numero de' battiti cardiaci e delle respirazioni (talvolta dopo pregresso breve aumento del medesimo), abbassamento progressivo e continuo della temperatura, diminuzione della sensibilità, convulsioni cloniche e toniche e morte (probabilmente per accumulo di acido carbonico nel sangue), coi segni dell'asfissia all'autopsia. Introdotta nello stomaco, pare che irriti leggermente la località, onde probabilmente il vomito visto da CLARUS ne' cani e ne' piccioni (e poi da CAPPARONI anche nelle cavie e nei conigli) ed osservato, dopo avvelenamento colle bacche di solano nero, anche nell'uomo. Anche HUSEMANN e BALMANYA non osservarono alcuna alterazione della pupilla.

GÉNEUIL nel 1886, studiando pure l'azione fisiologica e terapeutica della solanina, conchiuse, che la medesima non spiega alcuna influenza sul cervello, ma bensì narcotizza il bulbo, il midollo spinale ed i cordoni nervosi, non che le terminazioni sensitive e motrici dei nervi.

Nel 1887 la solanina fu studiata ancora nella clinica del Prof. BACCELLI dal Dott. CAPPARONI, il quale ottenendo nelle cavie e nei conigli il vomito violentissimo da 10 centig. dati per bocca, mentre non lo otteneva da 30 centigr. injettati sotto la pelle, confermò, dipendere il medesimo soltanto dalla irritazione diretta dello stomaco, e sperimentando la solanina anche sulle rane, confermò l'azione anestetizzante e paralizzante della medesima, dovuta all'azione evidente sui centri nervosi, mentre notò che persistono fino alla morte la sensibilità della cornea ed il potere dell'ammiccamento delle palpebre. La morte degli animali avviene, secondo CAPPARONI, soltanto per la paralisi del bulbo e per la paralisi dei centri riflessori. CAPPARONI conchiude, dai suoi sperimenti sugli animali, che la solanina agisce « prima come anestetico e poi come paralizzante sul centro respiratorio e cardiaco del bulbo, e sui centri dei riflessi bulbari e spinali, ed in ultimo sulle vie chinesodiche ed estesodiche, specialmente del midollo spinale » (1).

Sperimentando la solanina *sull'uomo*, CAPPARONI potè dimostrare che l'azione più importante della medesima, nelle *piccole dosi ben tollerate* dall'uomo consista nella *diminuzione del potere eccitomotore del midollo spinale* (constatata anche in casi di mielite trasversa con paraplegia ed esagerazione dei riflessi); ad una diminuzione del potere eccitomotore del bulbo CAPPARONI attribuisce la abolizione della tosse, del vomito e del singhiozzo per mezzo della solanina. Da ciò si comprende anche *l'azione paralizzante delle piccole dosi sui centri dei riflessi* (non avvertita dai precedenti sperimentatori, salvo TH. HUSEMANN e BALMANYA).

Eliminata viene la solanina certamente per mezzo dei *reni*, ed a preferenza nelle prime otto ore dopo che si è presa (CAPPARONI); è dubbio se venga eliminata anche per altre vie.

(1) Clinica medica di Roma. Direzione del Prof. GUIDO BACCELLI. — Ricerche sull'azione della solanina, per il Dott. A. CAPPARONI. — Nella *Rivista clinica* 1887 — N°. 5.

La *solanidina*, un derivato della solanina (vedi § 633), produce nelle rane e nei conigli gli stessi disturbi nel sistema nervoso, nella circolazione e nella respirazione, come la solanina: ma senza abbassare la temperatura e colla importante differenza, che nelle dosi tossiche produce *dilatazione delle pupille*. È, del resto, molto meno velenosa della solanina (Th. Husemann e Balmanya).

§ 632. — **Parte clinica.**

In terapia la dulcamara si usa oggi ben poco, e neppure la solanina si è accaparrata molta simpatia. La dulcamara in specie si prescriveva altre volte:

1.° Nelle *dermopatie croniche*, specialmente in quelle squamose ed impetiginose, nelle quali, specialmente in individui *scrofolosi*, Clarus il padre ne avrebbe avuto grande vantaggio mercè l'aumento dell'attività cutanea, della secrezione renale e della evacuazione alvina; ma considerando che la somministrò unita a solfuro d'antimonio ed a calomelano, non è impossibile, che una buona parte dell'effetto sia stata dovuta a quest'ultimo, specialmente nei casi in cui l'esantema e la scrofola (nel mio senso di costituzione linfatica con grande vulnerabilità) si trovarono su un fondo sifilitico. Anche Bretonneau, non che Gairdner, vantano la dulcamara nella prurigine, ittiosi e psoriasi, e Crichton nella lebbra. — Del resto, già prima la dulcamara ebbe buon nome nella cura delle dermopatie per opera di Carrère, Bertrand, Gresie, Swediaur, Poupart e Starke.

2.° Nelle *affezioni sifilitiche degli organi interni* e più ancora delle *ossa, glandole* e *pelle*, in cui la si credeva utile al pari della sarsaparilla. Io per me non voglio sostenere che sia veramente efficace in questi casi, però vorrei si sperimentasse un po' più in proposito, specialmente considerando le osservazioni di Caylus, che vanta in proposito specialmente la solanina.

3.° Dopo l'*abuso di mercurio*, contro le cui conseguenze può essere veramente utile *accrescendo la salivazione* e quindi favorendo l'eliminazione del mercurio trovantesi nel sangue. Anche in questi casi vorrei si facessero nuovamente degli sperimenti colla dulcamara.

4.° Nel *reumatismo cronico* (Linné, Carrère, Cullen) e nella *gotta* (Berg, Starke), dove giova ben poco.

5.° Nelle varie *affezioni croniche delle vie respiratorie*, per la sua proprietà di accrescere la secrezione bronchiale; specialmente ne' *catarri cronici* residuantisi dopo il morbillo o dopo pneumopatie acute flogistiche (pneumonite, pleurite) od accompagnanti la tisi polmonare (Clarus), contro la tisi tubercolare de' polmoni medesima (Werlhoff, Boerhaave, Hufeland), nell'*asma* (De-Haen), nella *pertosse* (Hufeland, Osann). La solanina fu vantata parimenti da Caylus come utile nella *pertosse* e nell'*asma da bronco-spasmo*, e precisamente in queste malattie, come pure nell'*asma riflesso da broncostenosi catarrale*, la solanina può giovare, deprimendo l'eccitabilità dei centri respiratorii, cosa che fu confermata anche nella clinica di Baccelli.

6.° Nei casi di *eccitabilità accresciuta del midollo spinale*, residuantisi dopo iperemie del midollo spinale. Questa indicazione già accennata da SCHROFF, fu maggiormente sviluppata e praticamente confermata nella clinica di BACCELLI, dove la solanina fu trovata utile contro gli *spasmi clonici degli arti inferiori* di origine periferica, dove erano riusciti inutili i bromuri e joduri, i bagni a vapore e la corrente galvanica, *contro il cardiopalmo, le parestesie e l'agitazione dei neurastenici*, e finalmente contro gli *spasmi muscolari* ed i *tremori della paralisi agitante* (CAPPARONI), indicazioni che farebbero della solanina veramente un rimedio altamente pregevole.

7.° Nelle *neuralgie*, contro le quali la solanina fu sperimentata praticamente con vantaggio da GÈNEUIL (che attribuiva il suo valore analgesico alla sua pretesa azione anestetizzante sulle terminazioni sensitive dei nervi) e trovata utile anche nella clinica di BACCELLI, in un caso di neuralgia intercostale, in un altro di neuralgia sopraorbitale ed in sette casi di *emicrania*, contro la quale ultima riuscirebbe specialmente efficace (CAPPARONI).

8.° Nelle varie *idropisie*, contro la quale la dulcamara doveva giovare come diuretica, ma appunto non essendo diuretica, non può agire.

9.° Nell'*itterizia*, contro la quale nemmeno giova, non accrescendo nemmeno la peristaltica.

DOSE ED AMMINISTRAZIONE. — Gli *stipiti di dulcamara* si dànno in forma d'infusione o di decozione di 10-30 grm. sopra 150 grm. di colatura, che molti fanno preparare a casa e bere calda tutta in una volta. Altri la dànno in forma di tisane calde con molta acqua, specialmente per far sudare. — La *solanina*, specialmente l'*acetato* di solanina, si dà a 1-5 centigr. per dose in polvere od in pillole, meno bene in soluzione per il dispiacevole sapore. Nella clinica di BACCELLI la dose, a 5 centigrm. per volta, si spinse fino a 30 centigrm. per giorno (CAPPARONI).

§ 633. — **Parte farmaceutica.**

Gli stipiti di dulcamara provengono dal *Solanum Dulcamara* L. (*Solanacee*), pianta comune nell'Europa meridionale.

I fusti che sono officinali, sono lunghi parecchi metri, rampicanti o serpeggianti per terra, lisci, della grossezza di un cannoncino di penna d'oca, forniti di cinque angoli indistinti verrucosi, longitudinalmente rigati o solcati, con internodii alternanti; esternamente verdi o bruno-verdognoli, i più giovani giallo-verdastri pallidi, internamente vuoti dopo essiccato il midollo; e composti di una sottile corteccia verdognola e di anelli legnosi dapprima verdi, poi giallognoli e porosi. Il sapore della corteccia è amaro, quello del legno acre-dolce; l'odore di fusti, specialmente di quelli freschi, è debole, narcotico sopente.

I principii più efficaci della dulcamara sono contenuti nella corteccia, e propriamente nello strato esterno verde. — *I fusti si devono raccogliere al principio della primavera ed alla fine dell'autunno e si devono*

adoprare freschi; nelle altre stagioni, specialmente all'epoca della fioritura, o quando hanno cacciato molte foglie, come pure dopo essiccati, sono molto meno efficaci (SCHROFF).

Gli stipiti di dulcamara contengono (oltre una resina con acido benzoico, acido malico, glutine, lignina, cera e sali) queste due sostanze particolari: 1.° la *dulcamarina* (*Dulcamarinum*) di WITTSTEIN, probabilmente identica coll'antico *picroglicio* (*picroglycion*), una sostanza estrattiva resinoide giallognola, di sapore dolce-amaro, solubile in acqua, alcool ed etere acetico, sulla cui natura chimica si sa finora poco di sicuro (PELLETIER la riteneva semplicemente per una combinazione di solanina e zucchero); — 2.° la *solanina* (*Solaninum*), un alcaloide debole glucosidico, cristallizzante in piccoli prismi rombici, di splendore madreperlaceo, incolori, inodori, di sapore amaro-acre, grattante, solubili in alcool caldo, assai poco solubili in acqua ed etere; si liquefa ad una temperatura di 235° e raffreddandosi si solidifica in una massa amorfa, e dà alla distillazione a secco un liquido acido ed un olio empireumatico bruno. Con acido solforico prende un colore rosso di sangue che più tardi passa nel bruno (FRONMÜLLER). Cogli acidi dà sali neutri ed acidi, per lo più non cristallizzanti, ma solubili in acqua e di sapore acre-amaro. Il più usato in medicina è l'*acetato di solanina* (*Solaninum aceticum*). Riscaldata con acidi allungati (acido solforico, acido cloridrico, acido ossalico) si decompone in *glucoso* e *solanidina* (*Solanidinum*), la quale ultima è pure una sostanza alcaloide, che esposta ulteriormente all' influenza di acidi, si decompone nuovamente in altri due alcaloidi: la *solanicina* (*Solanicinum*) e la *solanidina modificata.*

La *solanina* fu scoperta nel 1821 da DESFOSSES nelle bacche del *Solanum nigrum L.*, e poi constatata da LEGRIP e HENRY nei fusti del *S. Dulcamara L.;* si trovò inoltre nel *S. mammosum* (MORIN), nel *S. Lycopersicum* (FODÈRE, HECHT), nel *S. verbascifolium* (PAYEN, CHEVALLIER), nel *S. ferox* (PELLETIER) e nei germogli dei tuberi conservati (*patate*) del *S. tuberosum* (OTTO). Per quanto si può desumere da un caso d'avvelenamento per l'uso delle bacche di patate (frutti del *S. tuberosum*), comunicato da TH. MORRIS, anche queste contengono la solanina. — Si prepara, secondo OTTO, tagliando le patate in piccoli pezzi, macerandole per uno-due giorni in acqua resa acida per acido cloridrico, aggiungendo dell'idrato di calce a questo estratto acquoso fino alla debole reazione alcalina; si lascia poi riposare il precipitato per ventiquattr'ore, si raccoglie su tela, si lava e si essicca, poi si fa bollire con alcool di 84 $^0/_0$, e si filtra il liquido bollente, col che si ottiene una buona parte di solanina in istato cristallizzato (un'altra parte della quale si trova ancora nella liscivia alcoolica).

La *farmacia* possiede anche un *estratto di dulcamara* (*Extractum Dulcamarœ*) che per essere efficace, si prepara per condensazione della decozione de' *fusti freschi, giovani* e *verdi*, è bruno-nero e si dà in pillole a 5-50 centigrm., ed anche in soluzione a 5-10 grm. al giorno.

4. *Semi e Corteccia di Wrightia antidissenterica.*

Semi di Indageri e Corteccia d'Inda.

Semina et Cortex Wrightiæ antidysentericæ.

Semina Indageer s. Indurjuo. Cortex Inda.

§ 634.

Il principio attivo dei semi d'indageri non è finora bene conosciuto, ma sembra che sia rappresentato dall'alcaloide *wrightina*, che pare si trovi appunto ne'semi di questa pianta. Siccome i medesimi non sono finora introdotti nelle farmacie europee e non hanno nemmeno molta speranza di esserlo in appresso, ci contenteremo di trattarli brevemente.

L'azione principale dei semi d'indageri è quella narcotica che colpisce di preferenza il *cervello*, e perciò si manifesta sopratutto per *disturbi de' movimenti volontarii*, che sono preceduti da inerzia e stupore e si possono spingere a sì alto grado da diventare vera paralisi. Il *midollo spinale* ed i *nervi periferici* sono meno interessati, ma soffrono un po' in ogni caso, perchè l'attività riflessa che dura alcuni minuti dopo spenta la motilità volontaria, finalmente pure si estingue, e negli sperimenti di THEODOR HUSEMANN il nervo sciatico reciso avanti l'introduzione del veleno, rimase, dopo avvenuto l'avvelenamento, più lungo tempo eccitabile da produrre, se faradizzato, contrazioni muscolari, che non il nervo sciatico dell'altro lato, esposto all'azione del veleno assorbito nel sangue. Specialmente il *midollo oblungato* presenta segni evidenti di perturbamento per l'alterata innervazione del *centro respiratorio,* onde nei mammiferi ed uccelli diminuisce la frequenza delle respirazioni e nelle rane si ha perfino irregolarità delle medesime e grave dispnea. HUSEMANN considera l'impedita funzione polmonare anche come la vera causa della morte, la quale ne' casi di esito letale avviene con leggere scosse convulsive. — I *muscoli* non sono colpiti dal principio velenoso dell'indageri; essi si conservano eccitabili per la corrente elettrica anche dopo la morte, e quindi non si può ad una paralisi dei muscoli respiratorii attribuire il rallentamento e finale arresto della respirazione. Anche il *muscolo cardiaco* si conserva intatto: il cuore batte ancora dopo morti tutti gli altri organi, e, secondo HUSEMANN, la sua attività sopravvive perfino al cominciamento della rigidità cadaverica di tutti gli altri muscoli. — HUSEMANN non potè constatare un'influenza costante sulle pupille, nè sulle secrezioni: in un sol caso la guarigione coincideva con abbondante diuresi.

Nel cadavere HUSEMANN trovò modica iperemia de' polmoni, con idrorrea negli alveoli e leggera iperemia del cervello; il sangue era più oscuro, senza dubbio per l'impedita respirazione.

Quanto all'*impiego terapeutico*, i semi di Wrightia antidisenterica si adoprano nelle Indie contro la *elmintiasi* (O' Shaugnessy), non che contro varie *affezioni delle vie digerenti*, in ispecie con fermentazioni anormali del contenuto, e quindi flatulenza, indigestione, diarrea, come pure contro la vera *dissenteria infettiva* e contro le *emorroidi* (Stenhouse).

Dose. — La medesima non è ancora bene precisata; ma se ne può prescrivere al giorno un'infusione o decozione di 5-10 grm. sopra 150 grm. di colatura, da prendersi epicraticamente. Anzi, secondo gli esperimenti di Husemann che vide 15 grm. bene tollerati dai conigli, pare che la dose per l'uomo si potrebbe spingere impunemente fino a 20 grm. al giorno.

I semi di indageri provengono dalla *Wrightia antidysenterica* (*Apocyneæ*), pianta dell'India orientale. Essi sono oblungo-lanceolati, lunghi 10-15 millim., larghi 3-4 millim. (Flückiger), pesano da 8 milligrm. fino a 4 centigrm. (Husemann); sono da un lato convessi, dall'altro piani o forniti di un semi-canale, hanno il margine arrotondato, la punta acuminata a modo di scarpello, un po' ritorta; all'ombelico sono come troncati; il colore è bruno come quello delle mandorle o grigio-bruno, più oscuro all'ombelico. — La membrana che ricopre il seme, consiste di uno strato esterno di cellule brunognole più rade, contenenti una sostanza granulosa torbida con cristalli di ossalato di calce, acido tannico ed amido; e di uno strato interno di cellule piccole strette, prive di contenuto. Nel parenchima dell'albume del seme si rinvengono molte gocciole di grasso (Flückiger). — Vi si è pure scoperto da Stenhouse un alcaloide non cristallizzabile, solubile in acqua, come pure in alcool bollente, insolubile nell'etere, di sapore amarissimo; cogli acidi dà combinazioni che non cristallizzano. Sembra a Flückiger identico colla *conessina* (*Conessinum*) scoperta da Haines nel 1858 nella *corteccia* della stessa Wrightia antidissenterica, detta «corteccia di Inda», per cui dovrebbe portare anche essa il nome di conessina (Flückiger); da Stenhouse, però, si ebbe il nome di *wrightina* (*Wrightinum*). È possibile, però, che i due alcaloidi siano differenti, perchè la conessina è detta solubile in alcool, etere e cloroformio ed insolubile in acqua; certo, però, è dall'altro lato che nè la conessina, nè la wrightina sono finora preparate nel loro stato purissimo.

La *corteccia d'Inda* (*Cortex Inda*), che è la corteccia della *Wrightia antidysenterica*, ed agisce similmente ai semi d'indageri, si usa nelle Indie anch'essa contro la dissenteria, la diarrea, la flatulenza, le varie specie di indigestione e le emorroidi.

Se la così detta *corteccia di Conessi* (*Cortex Conessi*), che pure agisce come narcotico (Brocklesby) e che si usa nelle Indie contro la febbre intermittente (O' Shaugnessy), provenga davvero dalla Wrightia antidissenterica, come alcuni ritengono, è finora dubbioso; pare che appartenga, anzi, ad altre Apocinee.

5. *Erba, radice e semi di Coniò maculato. Erba di Cicuta.*

Radice, foglie e semi di Cicuta terrestre o Cicuta maggiore.

Herba Conii maculati. Herba s. Folia Cicutae terrestris s. Cicutae majoris.

Radix, Folia et Semina Conii maculati. Herba cicutae.

§ 635. — **Parte fisiologica e tossicologica.**

I principii efficaci del conio maculato ossia cicuta terrestre, o cicuta semplicemente detta, sono due alcaloidi, la *coniina* e la *conidrina*, la prima di potentissima azione velenosa, la seconda che però si trova solo ne' fiori freschi, di azione analoga a quella della prima, ma meno forte (Schlossberger). Noi ci occuperemo solo della prima, non essendo la seconda finora abbastanza studiata; solo ricordiamo, che anche nei lupini si crede di aver ritrovato la coniina, conidrina e metilconidrina (vedi pag. 148 di questo volume).

La coniina ha un'*azione locale* ed un'*azione generale*. — L'azione locale si verifica, però, soltanto sulle *ferite* e sulle *mucose* con leggero strato epiteliale, e specialmente sulla *congiuntiva*, sulla quale applicando *coniina concentrata*, questa spiega veramente un'azione *caustica*, producendo opacamento ed ulcerazioni della cornea e blennorrea congiuntivale, per l'affinità di quest'alcaloide coll'albumina dei tessuti: sulla pelle coperta d'epidermide la coniina non ha influenza. — L'azione generale è dovuta all'*assorbimento nel sangue*, che avviene prontamente da parte delle mucose, della congiuntiva, delle ferite, ed è caratterizzata dalla eminente tossicità di questo alcaloide, che uccide non solo tutti i vertebrati, ma anche gli insetti e molti vermi, come i lombrici, e colpisce in generale gli animali giovani molto più potentemente che i vecchi (Rossi).

Presa *internamente* la coniina ha un sapore acre e produce nella *bocca* anche in piccola dose, un forte bruciore, con senso di grattamento alle fauci (secondo Reil anche disfagia) e con abbondante salivazione; la *lingua* si vede in parecchi luoghi privata del suo epitelio, colle papille più prominenti, ed oltreciò diventa anestesica e sembra paralizzata nei suoi movimenti (Schroff). Seguono dopo le piccole dosi da parte dello *stomaco e degli intestini* la nausea, le eruttazioni, i tormini ed il meteorismo (paralisi degl'intestini); oltreciò si osserva, raramente dopo le piccole, più sicuramente dopo le dosi maggiori, il vomito e la diarrea (Störck), talvolta aumento, mai diminuzione della secrezione biliare (Nega). Dopo morte Orfila non trovò i segni di irritazione dello stomaco ed intestino, dall'iperemia fino alla pronunciata gastrite ed enterite acuta, ecc., che Christison e Pöhlmann sostengono trovarsi costanti nell'avvelenamento da coniina; all'incontro, anche Kölliker assicura l'azione localmente irritante e perfino cauterizzante di quest'alcaloide.

Nel tubo enterico l'*assorbimento* della coniina avviene molto presto e quindi si sviluppano anche prontamente i fenomeni generali.

Quanto alla *circolazione,* la coniina, secondo NEGA, diminuirebbe la energia dei nervi vasomotorii, e ritarderebbe notevolmente i movimenti cardiaci, fino a cagionare asfissia, deprimendo l'energia de'nervi muscolomotori del cuore. Il polso, difatti, diventa sempre più piccolo e più debole (SCHROFF). Il suo rallentamento dipenderebbe in ogni caso da *paralisi nervosa,* non da paralisi diretta del muscolo del cuore, le cui contrazioni possonsi sostenere ancora per molto tempo mediante la respirazione artificiale (NEGA), e la cui eccitabilità non ostante l'asserzione contraria di GEIGER dura molto tempo ancora dopo la morte (PÖHLMANN). Il *rallentamento dell'azione cardiaca* fu osservato costantemente da EULENBURG anche dopo le injezioni sottocutanee da coniina. Più tardi, ed in dose più grande, la coniina narcotizza anche i nervi regolatori del cuore, i pneumogastrici, ed allora produce, almeno transitoriamente, un *acceleramento della frequenza di polso,* che però col crescere della paralisi si perde di nuovo. — Solo secondo CHRISTISON la coniina non spiegherebbe nessuna influenza sul cuore, ma ORFILA gli rimproverò di aver sperimentato con coniina molto impura. — *Che la coniina non paralizza il cuore direttamente,* e che la paralisi cardiaca sia solo un effetto indiretto della mancanza d'ossigeno nel sangue, della asfissia per paralisi della respirazione, ciò emerge chiaro dal fatto, che mantenendo artificialmente la respirazione, l'azione cardiaca si conserva per lungo tempo inalterata. Nell'unico caso descritto di avvelenamento letale dell'uomo per coniina il sintomo più spiccante si fu l'azione tumultuaria del cuore.

Quanto alla influenza della coniina sulla *costituzione del sangue,* non si sa nulla di certo: secondo ORFILA e HÜNEFELD, la sua coagulabilità sarebbe accresciuta ed accelerata, all'invece secondo SCHULTZ, COINDET, ALBERS e GUTTMANN impedita. HÜNEFELD dice inoltre che sangue recente trattato con poca coniina diventa giallo-rossastro e non vi si rinvengono più i globuli sanguigni (?). Più sicuramente si può dire che la coniina accresce la venosità del sangue, il che è naturale per la sua influenza sulla respirazione, ed anche le osservazioni di IHMSEN, secondo cui il sangue sarebbe caratterizzato da fluidità, colore rosso oscuro di ciriegia e poca coagulabilità, tutti effetti dell'asfissia, dànno ragione a CASAUBON, che nega alla coniina un'influenza specifica sul sangue. Piuttosto merita di essere ricordata l'osservazione di BINZ, secondo cui la coniina paralizza i leucociti addossati alle pareti vasali, il quale fatto fece sperare anche HUSEMANN in un'azione antiflogistica della coniina, che impedisse l'emigrazione dai vasi dei corpuscoli bianchi.

Quanto alla *respirazione,* le dosi piccole di coniina possono non aver nessun effetto importante: almeno SCHROFF ne' suoi sperimenti non vide altro che sbadigli. Ma le dosi alquanto maggiori diminuiscono la frequenza degli atti respiratorii e minorano pure la eccitabilità dei nervi presiedenti alla respirazione, sopratutto del ricorrente del vago (NEGA). *La paralisi finale de' muscoli respiratorii del torace e dell'addome, ed in ultimo del diaframma, conduce all'asfissia.* Secondo VAN PRAAG, la respirazione de' mammiferi ne viene sempre subito difficoltata e l'espansione del torace diminuita; la frequenza degli atti respiratorii ne può

essere in principio accresciuta, ma poi è sempre ritardata, e questo è appunto l'effetto più saliente della coniina sulla respirazione, ed è anche la *prossima causa di morte* degli avvelenati, per cui la coniina si deve a buon diritto considerare come un narcotico *pneumoplegico.*

La *temperatura* dell'organismo viene *diminuita* nell'avvelenamento da coniina (VAN PRAAG).

Sui *reni* la coniina non spiega nessuna influenza evidente (NEGA, VAN PRAAG, SCHROFF). — La *peristaltica intestinale* si conserva inalterata anche dopo la morte. — La *pelle* specialmente dopo le dosi maggiori, si mostra umida, sopratutto alle mani, ma in pari tempo fredda ed azzurrognola (sudore paralitico). Secondo NEGA. verrebbe accresciuta, assieme alla esosmosi della pelle, anche la endosmosi delle membrane vascolari (?). Talvolta si osservarono esantemi dopo l'uso di coniina. — La funzione degli *organi sessuali* ne vien indebolita (ALBERS).

La maggiore importanza hanno i fenomeni prodotti dalla coniina nel *sistema nervoso.* Dosi molto piccole non producono spesso nessun sintomo, fuorchè il senso di peso ed obesità alla testa; dosi un poco più grandi cagionano, secondo le sperienze di SCHROFF, vertigine, senso di ubbriachezza, impossibilità di pensare e di fissare la propria attenzione sopra un determinato oggetto, abulia, dilatazione della pupilla con obnubilamento della visione, difficoltà dell'udito, diminuzione della finezza del tatto col senso di torpore e di formicolìo nella pelle e ritiro della sensibilità dalla periferia (senso di rivestimento della pelle con uno strato di sughero), debolezza generale, peso degli arti superiori da poterli solo con fatica muovere, andamento incerto e titubante per debolezza delle estremità inferiori, tremori generali e contrazioni spastiche nei varii gruppi muscolari sotto l'intenzione di contrarli con energia. La dilatazione delle pupille osservata dopo la coniina da SCHROFF, fu veduta anche da SHULTZ, BÖHM, HOPPE, e VAN PRAAG, i quali osservarono talvolta precedente miosi; e quindi la negazione della medesima per PÖHLMANN non è attendibile. Dosi ancora più grandi aboliscono, secondo NEGA, quasi completamente la percezione di tutti i sensi, e quindi producono secondariamente anestesia cerebrale con coma, o delirio, anestesia generale e paralisi delle estremità. SCHULTZ e VAN PRAAG videro completa insensibilità della retina alla luce e quindi immobilità della pupilla alla fiamma avvicinata. La paralisi è assai spesso preceduta da convulsioni, ora cloniche (VAN PRAAG), ora tetaniche (GEIGER), ma talvolta la paralisi della volontà precede essa le convulsioni cloniche generali (REULING e SALZER). In un caso COGSWELL vide dopo convulsioni generali una paralisi transitoria di una sola estremità. — L'assopimento de' nervi sensitivi ha per conseguenza la diminuzione ed abolizione dell'attività riflessa (NEGA, ALBERS), la cui cessazione nei nervi vasomotorii si credeva da NEGA di possibile effetto antiflogistico, ciò che però non è vero.

Ne' casi di avvelenamento ORFILA distingue *tre periodi*, quello della *vertigine*, quello delle *convulsioni* e quello della *paralisi.*

Più rapidamente ancora che per l'uso interno, agisce la coniina per le *injezioni ipodermiche*, colpendo prontamente il sistema nervoso, secondo le belle ricerche di GUTTMANN pubblicate nel 1866. Nei mammiferi il GUTTMANN osservò prontissima paralisi de' nervi motorii, che entro alcuni minuti diventò completa, mentre la sensibilità e qualche movimento riflesso erano conservati e la respirazione si rese stentata e frequentissima. La morte avvenne dopo convulsioni cloniche parziali o generali, dilatazione delle pupille e cessazione de' movimenti respiratorii; dopo morte l'irritabilità muscolare era conservata ed il cuore continuò a battere debolmente ancora per qualche tempo. Durante la vita il cuore non mostrò nessun perturbamento nè riguardo alla forza, nè riguardo al ritmo delle sue contrazioni, e quindi *sotto l'influenza della coniina la circolazione continua inalterata, finchè la subentrante asfissia per paralisi dei movimenti respiratorii non indebolisca l'azione del cuore.*

Esternamente applicata la coniina agisce similmente, come se introdotta nello stomaco. Impiegata per clistere nel retto o per applicazione su ferite recenti o sulla cute denudata dell'epidermide, la coniina viene assorbita; le rane si avvelenano anche per la pelle intatta, e forse l'epidermide dell'uomo non protegge dall'assorbimento della coniina.

La coniina viene *eliminata dall'organismo* in ispecie *per mezzo dei reni;* nelle orine essa fu indubbiamente constatata da ORFILA, che la trovò anche nella milza e nel fegato, senza poterla dimostrare nel sangue, nel quale, però, non potè mancare, se dall'intestino passò nelle orine. E difatti DRAGENDORFF e ZALESKI sono più tardi riusciti, di constatarne la presenza anche nel sangue. — Sembra che un po' di coniina venga eliminata anche per i *polmoni:* una parte ne viene, senza dubbio, decomposta nell'organismo.

Quanto alla *vera e principale causa della morte* per l'avvelenamento da coniina, differiscono i singoli osservatori nel riporla ora in questa, ora in quell'altra porzione del sistema nervoso. CHRISTISON afferma che la coniina agisce principalmente sui muscoli, paralizzandoli, e che uccide appunto per la paralisi de' muscoli respiratorii. — REULING e SALZER attribuiscono l'azione della coniina ad una influenza deprimente i centri nervosi, segnatamente il midollo spinale, e più tardi anche il cervello. Nessuna influenza, invece, avrebbe la coniina sul midollo oblungato e sui ganglii dispersi nella periferia, in ispecie su quelli cardiaci, le quali parti del sistema nervoso furono credute specialmente colpite anche da NEGA. — ALBERS concede che soffra il midollo spinale, ma crede che la paralisi periferica del moto e la anestesia periferica in tanta estensione indichino piuttosto un'affezione della sostanza bianca del cervello, anzichè del midollo spinale, e che abbiano la stessa causa che ha la vertigine dopo l'inalazione di vapori di coniina. Anche SCHULTZ si pronuncia specialmente per la paralisi del cervello, indicata dalla depressione o paralisi de' sensi e dalla midriasi, e ritiene che il midollo oblungato e spinale sia soltanto secondariamente ed in minor grado affetto.

KÖLLIKER, invece, pervenne alla convinzione, che la coniina paralizzi prevalentemente i nervi motorii periferici, e solo poco interessa il cervello, il midollo, i nervi sensitivi, il cuore ed i muscoli volontarii. — Anche secondo GUTTMANN la causa della paralisi dei movimenti volontarii *non dipende da paralisi diretta de' muscoli*, i quali conservano la loro eccitabilità come dopo l'avvelenamento da curare per la corrente elettrica; *non dipende da lesione del midollo spinale*, perchè continuano i movimenti riflessi ed anche le contrazioni volontarie ne' muscoli di quell'arto i cui vasi afferenti si sono allacciati; *non dipende nemmeno dal cervello*, perchè in tal caso i movimenti volontarii non sarebbero stati possibili nell'arto de' vasi allacciati (oltrechè nell' uomo anche le dosi tossiche non turbano la coscienza di sè). GUTTMANN trovò che *sono lese prima le terminazioni dei nervi motorii* ne' muscoli, e *più tardi anche i tronchi nervei;* con altre parole: *la coniina paralizza i nervi motorii in senso centripeto, progredendo cioè la paralisi dalla periferia verso i centri nervosi*, e le piccole dosi offendono quindi solo le terminazioni periferiche intramuscolari, e non i tronchi nervei, precisamente come le piccole dosi di curare. Non è però impossibile, che anche il midollo spinale soffra più o meno sotto l'influenza della coniina, forse per ed in seguito alla propagazione centripeta della paralisi dai nervi periferici, che può raggiungere i ganglii del midollo spinale medesimo: CRUM BROWN e FRASER videro perfino, nelle rane almeno, estinguersi l'attività riflessa ancor prima dell'eccitabilità dei nervi periferici.

Quanto ai *nervi sensitivi*, questi si risentono molto più tardi dell'azione della coniina, e forse, negli avvelenamenti leggeri, non soffrono nulla affatto nè dopo l'uso interno, nè dopo le injezioni ipodermiche della medesima. All'incontro, applicata questa direttamente sui nervi della pelle, essa agisce qual mezzo *localmente anestetizzante*.

Le convulsioni cloniche sarebbero, secondo KÖLLIKER, effetto della perturbata respirazione: ma secondo GUTTMANN non mancano neppure se si ricorre per tempo alla respirazione artificiale.

I *fenomeni cadaverici* più costante nell'avvelenamento da coniina sono iperemia (stasi) cerebrale e meningea, talvolta anche epatica e renale (VAN PRAAG), e cresciuta seriosità del sangue (ALBERTS, SCHULTZ).

Fra tutti gli alcaloidi narcotici, quello che più s'avvicina per la qualità degli effetti alla coniina, è la nicotina; quest'ultima, però, è sedici volte più forte della prima. *L'unico mezzo terapeutico* in un caso d'avvelenamento per coniina è la *respirazione artificiale* (anche con la tracheotomia ed insufflazione col mantice), giacchè la coniina uccide troppo presto per lasciar tempo ad agire agli emetici o ad antidoti chimici come l'acido tannico. Nel contempo s'impiegheranno gli *eccitanti*, in ispecie l'etere, il cognac, il rhum, il vino forte, il caffè forte, ecc.

L'*azione dell'erba di conio maculato* è in generale simile a quella della coniina. Anch'essa è velenosa per quasi tutti gli animali: le capre soltanto la tollerano abbastanza bene, benchè non resistano alla coniina.

Sono ugualmente velenosi i *semi* del conio maculato, benchè molti uccelli li mangino impunemente, forse perchè li rieliminano indigeriti, giacchè anche essi vengono uccisi dalla coniina.

L'erba di conio maculato in piccole dosi produce un sapore urente nella bocca, nausea ed un certo assopimento della sensibilità, almeno là dove questa era precedentemente accresciuta. Dosi più grandi producono asciuttezza delle fauci, disfagia, nausea, vomiturizioni, vomito e diarrea, senso di grave malessere generale, cefalea, vertigine e delirii. Le dosi molto grandi producono sempre un grave avvelenamento con minaccia della morte per asfissia e con intensi sintomi nervosi: il volto si accende per dilatazione passiva dei vasi (paralisi vasomotoria), la respirazione si fa lenta e difficile, le escursioni del torace sono limitate, i polsi piccoli e tardi, finchè le convulsioni, le paralisi degli arti, la laloplegia per paralisi della lingua, la diminuzione della vista, ed il coma segnalano l'approssimarsi minaccioso della morte che sovente subentra sotto nuove scosse convulsive, in seguito all'asfissia per paralisi de' nervi presiedenti ai muscoli respiratorii. — Ne' tempi antichi il conio maculato, sotto il nome di cicuta, servì alla giustizia delle autorità, all'ingiustizia de' potenti ed all'efferatezza dei malvagi: il *bibere cicutam* sostituiva il carnefice moderno. Nella storia il conio maculato è diventato celebre per la morte di Sokrates e di Phokion, condannati « a bere la cicuta ».

Ne' versi di Nikander sulla morte di Sokrates, si trova tra i fiori dell'antica poesia una buona descrizione dell'azione prosaica del conio maculato:

« *Tu quoque signa malae jam contemplare cicutae.*
» *Haec primum tentat caput, et caligine densa*
» *Involvit mentes; oculi vertuntur in orbem.*
» *Genua labant. Quod si cupit ocyus ire, caducum*
» *Sustentant palmae corpus; faucesque premuntur*
» *Obsessae, et colli tenuis praecluditur isthmus.*
» *Extremi frigent artus; latet abditus imis*
» *In venis pulsus; nihil inspiratur ab ore.*
» *Fata istant!...* »

La *terapia* ne' casi di avvelenamento da *erba di conio maculato* richiede sopratutto la più pronta eliminazione del veleno introdotto, la quale si cerca di ottenere cogli *emetici* (ipecacuana e tartaro stibiato) e coi *purganti* (olio di ricino, senna), ripetutamente somministrati. Specialmente utile, e da non tralasciarsi mai, anche prima che si fosse sviluppata la disfagia, è l'*antlia gastrica.* Oltreciò, si dia l'*acido tannico* che precipita la coniina mano mano che viene nello stomaco estratta dall'erba. Crescendo l'adimania, si ricorra agli *eccitanti*, specialmente al *caffé* nero e forte, e sopratutto al *vino* generoso con succo di limone, ed ai *forti alcoolici* (cognac, rhum, acquavite, ecc.) « *Sicut cicuta homini (venenum est), sic cicutae vinum* », disse già Mercurialis. Minacciando l'asfissia, si ricorra alle *docce fredde* ed alla *respirazione artificiale*, ne' casi più disperati mediante il mantice dopo eseguita la chtraeotomia. —

Furono pure raccomandati l'*idrato di magnesia* di cui è poco da ripromettersi, e la *stricnina* (PEREIRA), che doveva agire sul midollo spinale in modo contrario alla coniina, ma la quale probabilmente accrescerebbe e complicherebbe l'avvelenamento da uccidere più presto ancora.

§ 636. — Parte clinica.

Tanto l'erba di cicuta terrestre, quanto la coniina dalla quale ultima si sperò in principio moltissimo, vengono oggigiorno solo di rado impiegate nella terapia.

Quanto all'*erba di cicuta*, la medesima sembra essere stata adoperata già da HIPPOKRATES, che parla di un κωνειον; ARETAIOS e PLINIUS l'usarono certamente, il primo come antafrodisiaco, il secondo come risolvente di tumori. Anche AVICENNA la encomiò contro i tumori dei testicoli e delle mammelle.

Nei tempi più a noi vicini la medesima fu vantata e creduta utile *internamente:*

1.° Contro il *cancro* in generale e specialmente contro lo *scirro*, contro cui STÖRCK e BAYLE la credevano un sicuro specifico. Lo stesso TROUSSEAU ammise che parecchi dei tumori guariti coll'uso interno della cicuta da MARTEAU, DECOTES, PORTE, LARRANTURE, RÉNARD, MASARS, LEMOINE, BUISSONAT, COLLIN, ed altri, siano stati veramente di carattere scirroso, e perfino WERBER spera la guarigione del cancro della mammella e dell'utero dall'uso interno ed esterno del conio maculato; ma noi ci permettiamo di non crederci, perchè sappiamo, pur troppo, quanta fede meritino simili guarigioni, che non possono che deporre contro la diagnosi fatta in vita.

2.° Contro i *tumori scrofolosi* (MARTEAU, MUTEAU, LEMOINE, DUPUIS, COLLIN, HUFELAND, BAUDELOCQUE), i quali è più facile che ritraggono davvero qualche vantaggio dalla cicuta, sempre però che non si trascuri il trattamento generale che probabilmente basterebbe anche per sè solo.

3.° Contro la *pertosse*, come narcotico calmante (SCHLESINGER, ODIER, BUTTER), ma contro la quale non se ne può sperar nulla.

4.° Contro la *satiriasi* e la *ninfomania*, dietro la raccomandazione di ARETAIOS e la testimonianza di S. GIROLAMO che i preti egiziani si rendevano impotenti bevendo giornalmente della cicuta (TROUSSEAU).

Più ancora, benchè poco giustamente, si accreditò l'*uso esterno* della cicuta:

1.° Contro i *tumori cancerigni*, sopratutto quelli *scirrosi*. In proposito TROUSSEAU medesimo riferisce di aver arrestato coll'uso esterno di questo rimedio il progresso di un tumore al petto, giudicato cancerigno da CLOQUET e da BÉRARD. Ma con tutto ciò non siamo sicuri se quel vantaggio sia veramente dipeso dalla cicuta; almeno tanto le mie proprie esperienze, quanto quelle a bella posta istituite da tanti altri clinici, sono contrarie alla fama della cicuta contro il cancro vero. Che la

cicuta esternamente usata possa migliorare un'ulcera carcinomatosa e sopratutto diminuirne la dolentezza, è ben possibile; ma da questo vantaggio sintomatico all'arresto completo od alla pretesa guarigione di un cancro indubbiamente constatato, v' ha un gran passo. D'altro canto, vi ha il così detto cancro atrofico della mammella, che pure si arresta, e spontaneamente, ne' suoi progressi.

2.° Contro i *tumori scrofolosi* delle glandole (BAZIN), non che contro le *ulcere scrofolose* (STÖRCK).

3.° Contro gli *ingorghi lattei* delle mammelle, mastiti delle puerpere slattanti (D' OUTREPONT).

4.° Nella *tisi polmonare*, dove TROUSSEAU vanta l'effetto calmante dei cataplasmi di cicuta, ed ALIBERT l'inspirazione dei vapori di cicuta.

5.° In varie *dermopatie croniche*, specialmente eczemi, psoriasi, tigna, prurigine, ecc. (PREVAL, LECONTE, WATON). Sopratutto sono raccomandati i bagni di acqua di cicuta da FANTONETTI.

6.° Nelle *neuralgie* (CHAUSSIER, GUERSANT, DUMERIL), contro le quali possediamo, però, in ogni caso altri calmanti più efficaci.

7.° Nei casi di *colica flatulenta* e di *tenesmo* da dissenteria, in forma di clistere.

8.° Nello *spasmo della vescica*, pure per clistere.

La *coniina* che SCHROFF a ragione non vorrebbe si adoprasse mai, perchè alterabilissima e quindi di diversa forza, si vantò in generale utile negli stessi casi, in cui altre volte si impiegò la cicuta. Sopratutto se ne raccomandò l'*uso interno* e possibilmente con qualche piccolo vantaggio (considerando l'azione deprimente della coniina sui nervi periferici, centripeta verso i centri), ma certamente non tale da renderla preferibile ad altri narcotici di azione più sicura:

1.° In varie *neuralgie* specialmente *facciali, spinali* ecc. NEGA, (MURAWJEFF), e sopratutto nelle *gastralgie* complicate con disturbi della funzione epatica (W. REIL).

2.° Nelle *iperestesie* di singoli nervi, specialmente *del pneumogastrico* (NEGA) e della *retina*, quindi anche nella *fotofobia* che accompagna le *oftalmiti acute scrofolose* (SPENGLER, FRONMÜLLER, W. REIL), come pure nei casi di *eretismo generale* del sistema nervoso.

3.° In varii casi di *spasmo locale*, specialmente nella *tosse spastica*, nella *tosse stizzosa dei tisici* (NEGA), nella *pertosse* (SPENGLER, REIL), nell'*asma* da broncospasmo (PLETZER, WERBER), nello *spasmo della glottite* (NEGA), nell'*angina pectoris* (ERLENMEYER), come pure nel *blefarospasmo* (FRONMÜLLER, HASNER VON ARTHA, MAUTHNER).

4.° Nelle *malattie convulsive generali*, come nella *corea*, contro cui la propose specialmente HARLEY, e contro la quale potrebbe, a priori giudicando, avere qualche effetto, nell'*isterismo*, nell'*epilessia* dove la crede utile WERBER, e nel *tetano*, contro cui la speravano efficace PEREIRA e SCHROFF; è, però, certamente molto dubbia l'azione voluta benefica in questi casi. Se ne aspettava vantaggio perfino contro gli accessi della *lissa* nell'uomo, contro cui è del tutto impotente. Nulla vale come antidoto

contro il *tetano da stricnina* e contro gli spasmi prodotti da *picrotoxina* o da *acido carbonico* (Th. Husemann). L. van Praag la raccomandava molto contro l'*eccitabilità esagerata de' nervi muscolari* ne' casi di anemia cerebrale dopo grandi emorragie e nel tifo.

5.° Nelle *psicopatie* anche in stati subinflammatorii, con accessi di ansia e disperazione (Erlenmeyer), contro cui non ne è fondata nemmeno teoricamente la indicazione, non influendo la coniina sulle facoltà mentali e sul sensorio.

6.° Come *antafrodisiaco* nella satiriasi e ninfomania (Nega).

Evidentemente senza vantaggio è la coniina:

7.° Come *antipiretico* in tutte le *malattie acute con febbre pronunciata*, specialmente nel *tifo* e nell'*intermittente;* la coniina riesce bensì talvolta a diminuire davvero la frequenza di polso, come dimostrarono Wertheim, Clarus e Zill: ma è l'effetto avvelenante della coniina che può abbassare anche la temperatura, il quale però dura pochissimo e passato il quale il polso risale presto alla frequenza di prima. Certo è che Nega, Albers, Spengler, Reuling e Salzer non potevano confermare i risultati brillanti, che Wertheim e Murawjeff dicevano d'averne avuti nel *tifo* e nell'*intermittente;* in ispecie quest'ultima si diceva troncata sicuramente al terzo accesso dalla efficacia della coniina, che doveva superare di molto quella della chinina!

8.° Come *antiflogistico*, nel quale senso certamente non giova a nulla, non ostante la sua azione paralizzante sui leucociti. Al più i vivi dolori prodotti dall'irritazione flogistica degli organi, specialmente nella *gonorrea* ed *orchite*, ne vengono forse mitigati, come pure i dolori del *reumatismo acuto*, onde se ne vantò l'uso anche nella monoartrite degli scrofolosi internamente ed esternamente (Laboulbine), negli attacchi violenti della gotta acuta (Nega), e perfino contro i dolori osteocopi della sifilide (Murawjeff). Nulla affatto, all'incontro, si può ragionevolmente aspettare dalla coniina nella *gastrite*, nella *bronchite cronica*, nella *pleurite*, e *pneumonite*, dove potrà al più diminuire la dispnea e la frequenza di respirazioni (Lorent), nella *peritonite*, *metrite puerperale* ed *urocistite*, dove ne vuole aver avuto grandi vantaggi Murawjeff, che la vantò perfino contro l'epatite *interstiziale cronica!*

9.° Contro il processo neoplastico della *tisi polmonare tubercolosa* (Nega), e contro i tumori della *scrofolosi glandolare* (Nega, Beauclair). Dicono bene Clarus, Reuling, e Salzer, che la coniina nella tisi non giova come si sperava, *contro i tubercoli stessi*, e non ha altro effetto che quello di minorare la dispnea e la tosse, nel che, però, serve meno degli oppiati.

10.° Nel *carcinoma* di organi interni (Beauclair, Devay, Guillermond, Cade), dove ci vuole molta fede negli articoli di giornale e nelle asserzioni degli autori, per aspettarne altro effetto che quello d'un transitorio assopimento del dolore, che si otterrebbe meglio colla morfina o col cloralio. Nondimeno, anche Reil crede che la coniina sia nel cancro degli organi interni utile non solo contro il dolore, ma ancora per ral-

lentare i progressi del neoplasma, specialmente del *cancro dello stomaco*, per cui la ritiene per uno dei più pregevoli rimedii contro questa malattia. Ma nemmeno MURAWJEFF con tutto il suo entusiasmo per la coniina divide le rosee speranze di REIL.

11.° Contro le *tumefazioni del fegato* e della *milza* (BEAUCLAIR).

12.° Nelle *malattie del pancreas* (REIL).

13.° Nel *cholera* (MURAWJEFF).

14.° Nel *vomito delle gravide* (MURAWJEFF), dove la coniina potrebbe essere anche nociva.

15.° Nelle *idropisie* (MURAWJEFF).

16.° Nella *galactorrea* delle puerpere.

17.° Nelle *paraplegie* da infiammazioni spinali (GÉRARD).

Esternamente si raccomandò la coniina, e se ne potè avere qualche vantaggio:

1.° Ne' casi di *fotofobia* (REULING, SALZER, FRONMÜLLER, MURAWJEFF) e di *blefarospasmo* (HASNER, MAUTHNER), per collirii.

2.° Nell'*odontalgia* da carie de' denti, dove REIL e MURAWJEFF vantano moltissimo le pennellazioni delle gengive con coniina sciolta in alcool, le quali non solo assopirebbero il dolore, ma ancora arresterebbero la carie (?).

3.° Nelle *neuralgie* (WERTHEIM, MURAWJEFF), contro le quali possono giovare davvero le *injezioni sottocutanee* (LORENT), ma sempre molto meno di quelle di morfina.

Senza ogni vantaggio sarà l'uso esterno della coniina:

4.° Nelle *malattie croniche della pelle*: MURAWJEFF asserisce di aver guarito coll'unguento di coniina tutte le dermopatie possibili; ma noi non abbiamo la sua fede.

5.° Nel *tetano*, nell'*intossicazione da stricnina* e nell'*idrofobia*, dove la coniina fu da parecchi raccomandata, ma sperimentata inutile da OESTERLEN e GUTTMANN per injezione sottocutanea.

6.° Nelle *malattie cardiache*, pure per injezioni sottocutanee, per diminuire la frequenza di polso (EULENBURG): si riesce per questo scopo, ma è un tentativo pericoloso, perchè l'influenza deprimente sulla respirazione può aumentare l'anossiemia e quindi indebolire maggiormente anche il cuore.

7.° Nell'*asma* ed in altri spasmi delle vie respiratorie, dove PLÈTZER injettò coniina sotto la cute.

Controindicate sono l'erba di conio maculato e la coniina specialmente in tutti i casi di *cachessia* e di *paralisi* già esistente o per qualsiasi ragione minacciante. — I ragazzi tollererebbero la coniina in generale bene, e per più lungo tempo, purchè data in dosi abbastanza piccole. — Individui eretistici e sanguigni sarebbero, secondo REIL, più facilmente degli altri presi da vertigine in seguito all'uso della coniina.

Dose ed Amministrazione. — L'*erba di conio maculato* si dà *internamente* in polvere e pillole a 5-30 centigrm. per dose e fino ad 1 $^1/_2$ grm. al giorno, meno bene in elettuario. Ma si badi bene che quanto più fresca è l'erba, tanto più è velenosa, essendo la coniina volatile. Meno bene è usare la *radice*, che fresca si darebbe a 10-20 centigrm. per dose in polvere, ed a $^1/_2$ grm. per giorno in decozione sopra 150 grm. di colatura. — Volendo prescrivere i *semi di conio maculato*, la dose deve essere minore, perchè sono più ricchi di coniina, e si stima di 2-15 centigrm. per volta, e di 20-40 centigrm. al giorno. — Il più delle volte si prescrivono, del resto, invece dell'erba, radici o semi di conio maculato, i varii preparati farmaceutici del medesimo, specialmente l'estratto (vedi il § 637).

Esternamente l'erba o la radice di conio maculato si usa specialmente per lozioni a $^1/_2$-5-10 grm. sopra $^1/_2$ litro di colatura in decozione, non che per cataplasmi, di solito 1 parte dell'erba con 5 parti di farina di semi di lino, e colla sufficiente quantità di latte od acqua calda. Meglio ancora sarebbe applicare l'erba fresca spremuta od il succo spremuto di recente, perchè più ricchi di coniina, oppure i semi che, oltreciò, contengono dell'olio grasso.

La *coniina* si può dare *internamente* alla dose di 1-2 milligrm. per volta in forma di pillole o meglio in forma di soluzione da darsi a gocce; la dose singola di 5 milligrm. è troppo pericolosa. La dose massima per tutto il giorno non ecceda i 3-5 milligrammi.

P. Coniina — *goccia una*
Acqua distillata — *grm. centocinquanta*
D. S. Ogni due-tre ore un cucchiajo.

P. Coniina — *gocce due-quattro*
Spirito di vino — *grm. due*
Acqua distillata — *grm. venti*
D. S. tre volte al giorno 15 gocce.

Van Praag raccomanda di preferenza il *cloridrato di coniina*, perchè meno alterabile, del quale la dose sarebbe di 1-3 centigrm.; per cui 5-6 centigrm. se ne potrebbero dare all'uomo senz' alcun inconveniente (?). Noi, però, raccomanderemmo sempre grande cautela in proposito.

Esternamente la coniina si usa per collirio secondo la seguente formola:

P. Coniina — *gocce cinque*
Acqua di finocchio — *grm. cinquanta*
Mucilagine di semi di cotogno — *grm. venti*
M. D. S. esternamente per l'occhio.

Contro il male dei denti Reil vantò quest'altra formola:

P. Coniina — *goccia una*
Alcool rettificatissimo — *grm. cinque*
Olio di menta piperita — *gocce sei*
M. D. S. Da pennellarsene il dente cariato.

Per unzioni se ne prescrivono 5 gocce sopra 20 grm. di sugna o di burro o di olio di mandorle; per injezioni sottocutanee, secondo WERBER, se ne impiegano 1-2 milligrm. salendo fino a 3-5 milligrm. per volta.

§ 637. — Parte farmaceutica.

L'erba di conio maculato o cicuta terrestre proviene dal *Conium maculatum L.* ossia *Cicuta major Lam.* (*Umbelliferae*), pianta erbacea dell'altezza di più di un metro, crescente selvatica in tutta l'Europa ne' luoghi ombrosi ed incolti. Siccome il conio maculato passa di solito sotto il nome di « *cicuta* », è importante che si badi a non confonderlo con altre due piante, cui pure si dà volgarmente il nome di cicuta: la *cicuta dei ruscelli Cicuta virosa L.*, (*Cicutaria aquatica Lam.*) e la *cicuta degli orti* o *prezzemolo canino, Aethusa cynapium L.*, velenose anch'esse, e delle quali la seconda contiene fors'anche coniina (WALZ), mentre la prima contiene un altro principio velenoso non ancora isolato, ma differente dalla coniina, producendo violente convulsioni, trismo ed infiammazione delle vie digerenti.

Il fusto è cilindrico fistoloso, liscio, cosperso di macchie rosse o rosso-brune. Le foglie, la parte veramente officinale della pianta, sono molli, verdi-oscure, lucenti, nude tripinnatifide colle foglioline ovali-oblunghe, acute, seghettate a denti acuti, terminanti talvolta con una breve punta a spina; le inferiori sono grandi, fornite di picciuoli incanalati, le superiori meno divise, munite di picciuoli con guaina striata ed orlata di una sottile membrana. I fiori sono piccolissimi, bianchi, col calice intiero con cinque petali inuguali, disposti ad ombrelle aperte compostissime, fornite di un involucro polifillo ripiegato e di involucretti piccoli a tre, foglioline situate al lato esterno dell'ombrello. Il frutto ovale globoso, a costole gibbose e bernoccolute. — La pianta ha un odore nauseoso stupefaciente, un sapore acre-dolciastro, nauseante. L'erba contiene due alcaloidi, la *coniina* e *conidrina*, ed oltreciò olio volatile di conio maculato, un olio empireumatico, albumina, resina, pigmento, sali potassici, acido acetico, lignina ed acqua. I *semi immaturi* sono specialmente ricchi di coniina e contengono, inoltre, un olio grasso. — Bisogna essere attenti nel raccogliere la droga, che non venga confusa col *Chaerophyllum sylvestre*, a cui mancano le macchie rosse e che differisce per la forma dell'involucro e dell'odore; nè col *Chaerophyllum temulum*, che ha pure macchie rosse, ma manca dell'odore d'orina di sorcio, caratteristico per il *Conium maculatum*. Crescendo anche nelle ortaglie, diede spesso luogo ad uno scambio col prezzemolo o col cerefoglio e quindi ad avvelenamenti culinari, ma con un po' d'attenzione si distingue facilmente da quelle due piante.

Il principio efficace del conio maculato è la *coniina*, detta anche *conicina* e meno bene *cicutina* (*Coniinum s. Conicinum s. Cicutinum*), sostanza alcaloide scoperta da GIESECKE nel 1826 e preparata pura per la prima volta da GEIGER nel 1831. La coniina è una sostanza alcaloide, liquida, volatile, incolora, trasparente, di penetrante odore acre disaggra-

devole, paragonato a quello dell'orina di sorci, e di sapore nauseoso, acre-amaro, di reazione alcalina, del peso specifico di 0,878; è alterabilissima all'aria, alla quale prende un colore giallo e si trasforma in una sostanza resinosa bruna ed in un'altra acida che sembra acido butirrico; è poco solubile nell'acqua, e quello che è interessante, più nella fredda che nella calda; si scioglie facilmente nell'alcool, nell'etere e negli olii eterei e grassi, cui dà una distinta reazione alcalina. — La formula chimica della coniina pura è $C_{16}H_{30}N_2$. — È un alcaloide di *forte* azione basica, precipita dalle loro soluzioni i metalli pesanti e l'allumina e *coagula l'albumina*. Cogli acidi dà sali neutri, difficilmente cristallizzanti, solubili in acqua ed alcool, insolubili nell'etere puro, di sapore acre-amaro. Nella pianta la coniina si trova probabilmente in forma di melato, combinato cioè coll'acido malico; si trova in maggiore quantità nei frutti non perfettamente maturi della pianta di due anni, in minore quantità nelle foglie, che ne contengono il massimo nell'epoca della fioritura (SCHOONBRODT); seccando le foglie, perdono moltissima coniina, meno ne perdono seccando i semi immaturi, che invece ne perdono più maturando sulla pianta, per una parziale trasformazione della coniina. MANLIUS SMITH apprezza i frutti immaturi 3-7 volte più forti delle foglie raccolte durante la fioritura (HUSEMANN). — Il *cloridrato di coniina* (*Coniinum muriaticum s. hydrochloricum*) è preferito da VAN PRAAG per l'uso interno alla coniina pura. — La *coniina del commercio* consiste, secondo PLANTA e KEKULÉ, regolarmente di due basi, la *coniina primitiva* e la *metilconiina* (*methylconiinum*), quest'ultima colla formola chimica $C_{18}H_{34}N_2$, vale a dire con un atomo di metilo (C_2H_6) in sostituzione di un atomo d'idrogeno. Secondo che la coniina del commercio contiene queste due basi in più o meno diverse proporzioni, ne risulta anche una differenza quantitativa ed in parte qualitativa di azione (CRUM BROWN e FRASER): la metilconiina influisce più della coniina sull'attività riflessa. Oltreciò, la coniina del commercio contiene spesso anche ammoniaca, che pure ne perturba l'azione netta.

Un altro prodotto di sostituzione della coniina è la *dimetilconiina* (*Dimethylconiinum*) che è meno velenosa della coniina e della metilconiina, uccidendo conigli solo alla dose di 20-40 centigrm.: paralizza i nervi periferici similmente al curare.

La coniina *si prepara* distillando i frutti immaturi e schiacciati del conio maculato con acqua resa alcalina per poca potassa caustica, finchè i vapori siano alcalini; saturando il prodotto della distillazione con acido solforico allungato, levandone l'olio non più alcalino che nuota alla superficie del liquido, ed evaporando il liquido acquoso a mite calore fino alla consistenza di sciroppo. Il residuo si tratta con un mescuglio di 1 p. di etere e 2 p. di alcool di 90 $^0/_0$, il quale scioglie il solfato di coniina e lascia come residuo solido il solfato d'ammoniaca. Dopo levato questo, il liquido si distilla nel bagnomaria per levare l'etere e l'alcool, si aggiunge al risultante liquido sciropposo la metà del suo peso di forte liscivia di potassa, e lo si ridistilla poi nel bagno di cloruro di calcio tenendo diligentemente raffreddata la storta; si sottrae al distillato così

concentrato l'acqua mediante pezzi di cloruro di calcio e di potassa caustica, e lo si rettifica poi nel vacuo.

La *conidrina* (*Conhydrinum*), scoperta da WERTHEIM e trovantesi specialmente nei fiori freschi, e pochissimo nell'erba e nei semi, è una sostanza alcaloide, volatile, incolora, cristallizzante in laminette iridescenti, solubile in acqua, alcool ed etere; la medesima è meno velenosa della coniina (GORUP-BESANEZ); la sua formola chimica è $C_{16}H_{34}N_2O_2$, per cui la si può considerare come una coniina pura arricchita di due atomi di acqua, e quindi come un derivato della coniina, il quale, assieme ad altri due derivati della coniina, alcaloidi entrambi, la metilconina e la metilconidiina, si trova nei semi di lupini (vedi § 613, pag. 147 di questo Volume).

I preparati che possiede la *farmacia* del conio maculato, sono:

1.° L'*estratto acquoso di conio maculato* (*Extractum aquosum Conii maculati*); si prepara, secondo STÖRCK, spremendo il succo della pianta fresca al tempo della fioritura e condensandolo alla consistenza di estratto. Si dà alla dose di 5-50 centigrm. e perfino ad 1 grammo per volta, più volte al giorno.

2.° L'*estratto alcoolico di erba di conio maculato* (*Extractum spirituosum Conii maculati ex herba*), che si prepara sminuzzando la pianta fresca prima della fioritura, facendola digerire per ventiquattr'ore con parte uguale di alcool, filtrandola e condensandola fino all'asciuttezza. Si dà alla dose di 1-5-20 centigrm., più volte al giorno.

Nè questo estratto nè il precedente, secondo SCHROFF, non contengono affatto coniina, e perciò si tollerano a dosi così grandi.

3.° L'*estratto alcoolico di foglie di conio maculato* (*Extractum foliorum Conii maculati alcoholicum*), che si prepara dalle foglie fresche, spremendone 20 p. prima a sè e poi con 3 p. d'acqua, filtrando i liquidi ottenuti, evaporandoli ognuno separatamente a 4 p., trattando il residuo di ognuno per ventiquattr'ore con 4 p. d'alcool rettificatissimo, filtrando di nuovo e digerendolo un'altra volta con 3 p. d'alcool rettificatissimo, e spremendolo; poi i due liquidi si uniscono, si filtrano ancora e si evaporano alla consistenza di estratto denso-liquido. È bruno-verdognolo, solubile incompletamente nell'acqua che tinge in bruno. Contiene un po' di coniina e si dà internamente in pillole od in soluzione a 5-15 centigrm. per volta, in tutti i casi in cui si crede indicato il conio maculato. ALTSTÆDTER in ispecie lo raccomanda alle puerpere, a 1-6 centig. per dose, per prevenire lo sviluppo della mastite. — Entra pure nelle *compound pilles of hemlock*, usate a scopo alterante in Inghilterra, e contenenti inoltre ipecacuana e sciroppo. — Anche esternamente si usa in tutti i casi riferiti nel § precedente. Specialmente lo si usa per collirii a grm. 1 sopra grm. 20 di acqua, per fomentazioni a grm. 1 sopra 50 grm. d'acqua, e per unguenti a grm. 2-3 sopra grm. 20 di sugna.

4.° La *tintura di conio maculato* (*Tinctura Conii maculati*), che si prepara aggiungendo al succo spremuto di recente dalle foglie fresche, una parte uguale di alcool rettificatissimo. È verde-brunognola e si dà a 5-20 gocce per volta; fu da BAZIN ingiustamente vantata nella scro-

fola glandolare, negli essudati pleuritici, nella bronchite capillare, nella tisi galoppante (!), nel carcinoma (!), ecc.

5.° Lo *spirito di conio maculato* (*Spiritus Conii maculati*), che si prepara distillando 4 p. dell'erba in fiore con alcool rettificatissimo ed acqua, ana p. 3, da ottenere il prodotto di distillazione di 4 p. Contiene specialmente l'olio etereo di conio maculato, e solo pochissima coniina, e si adopra esternamente per unzioni calmanti.

6.° La *conserva di conio maculato*, detta anche *conserva di cicuta* (*Conserva Conii maculati s. Conserva Cicutae*), che consta di 2 p. di foglie e 6 p. di zucchero, è di color verde e si dà a 10-30 centigrm.

7.° L'*empiastro di conio maculato* od *empiastro di cicuta* (*Emplastrum Conii maculati s. Emplastrum Cicutae*), che consiste di cera gialla, terebentina (ana p. 4) ed erba di conio maculato (p. 1); e si prescriveva assieme a parte uguale di empiastro di litargirio coll'intenzione di risolvere tumori glandolari, specialmente di origine scrofolosa.

8.° *L'unguento di conio maculato* o *pomata di cicuta* (*Unguentum Conii maculati s. Unguentum Cicutae*), che si prepara facendo bollire 1 p. dell'erba *fresca* fiorente con 2 p. di sugna fino alla scomparsa completa dell'acqua e poi si spreme e si conserva; è verde e si usava come risolvente di tumori e calmante di dolori.

9.° L'*unguento narcotico-balsamico di* Hellmund (*Unguentum narcotico-balsamicum Hellmundi*) consistente di ana 30 p. di estratto alcoolico di conio maculato e di balsamo peruviano, 10 p. di acetato di piombo, 5 p. di laudano liquido di Sydenham e 240 p. di unguento cereo; è di colore bruno e serviva per le fasciature dopo la cauterizzazione delle ulceri cancerigne coll'unguento arsenicale di Hellmund.

6. *Radice ed Erba di Cicuta virosa. Cicuta acquatica.*

Radix et herba Cicutae virosae s. Cicuta aquatica.

§ 638.

L'erba di cicuta virosa che contiene un principio velenoso finora non isolato, ma a giudicare della sua azione fisiologica, certamente *non identico alla coniina*, agisce in generale similmente al conio maculato, ma mentre in questo prevale l'azione narcotica all'azione acre, nella cicuta virosa l'azione acre è molto più spiccante. — La radice diventa spesso causa di avvelenamento per lo scambio colla radice di sedano che molto le somiglia, come lo diventa facilmente l'erba per lo scambio col prezzemolo.

I fenomeni dell'avvelenamento da cicuta virosa si manifestano di solito più tardi, ma anche con maggior imponenza, che non quelli dell'avvelenamento da conio maculato. I sintomi locali più spiccanti, che sogliono precedere i sintomi narcotici, sono quelli di un'*irritazione flogistica delle vie digerenti:* disfagia, dolore urente nelle fauci, rigidezza della lingua, salivazione, gastralgia con gastrospasmo, e poi dilatazione

dello stomaco paralitica, preceduta spesso da vomiturizioni e vomito di erba verde, inoltre diarrea, meteorismo da paralisi degli intestini, il quale raggiunge sovente un grado sorprendente. Più tardi la pelle si rende fredda, pallida azzurrognola, spesso cospersa di macchie rosse, e subentrano i *sintomi nervosi;* cefalea, vertigini, tremore degli arti, ansia indescrivibile, incontinenza e poi soppressione delle orine (WEPFER), perdita della coscienza (talvolta con delirio), *convulsioni violente* coi bulbi fissi in alto e con *trismo* accompagnato da spuma verdastra avanti la bocca, talvolta distinto opistotono. La crescente dispnea da paralisi dei nervi animanti i muscoli respiratorii si spinge al grado di asfissia e l'avvelenato muore comatoso, entro due-otto ore, talvolta anche con emorragie (rinorragia, otorragia, pneumorragia, enterorragia, metrorragia).

Il cadavere offre di solito macchie cutanee ecchimotiche, cianosi della faccia, tumefazione delle giugulari e dei seni venosi del cervello per eccessivo ristagno di sangue, stasi polmonare di grado elevato, la mucosa gastrica fortemente infiammata o gangrenosa (nel caso di LENDER anche una notevole iperemia del fegato, della milza, del pancreas e dei reni), putrefazione generale molto pronta e quindi di solito avanzata.

Se la vita si salva, si residuano talvolta vizii cerebrali cronici (dipendenti forse da emorragie capillari del cervello o consecutivi all'eccessiva stasi ed edema cerebrale); in un caso si osservò alopecia e perdita delle unghie (HENKEL).

La terapia è in generale la stessa come nell'avvelenamento da conio maculato. Gli emetici ed i purganti, non che l'acido tannico sono i farmaci, a cui spetta in proposito il maggiore onore; l'asfissia si combatterà sempre colla respirazione artificiale, anche mediante la tracheotomia ed il mantice.

Si volle usare in medicina come il conio maculato; alcuni la preferivano specialmente per l'uso esterno. Noi che non vogliamo raccomandare neppure il conio maculato, non deploriamo certamente l'oblio in cui è caduta la cicuta virosa presso i clinici moderni.

La radice ed erba di cicuta virosa provengono dalla *Cicuta virosa L.* ossia *Cicutaria acquatica Lam.* (*Umbelliferae*), pianta erbosa crescente nei fossi ed alle rive dei laghi e nelle paludi, e talvolta anche nelle ortaglie, dove la pianta giovane, in ispecie se si trova fra le piante di prezzemolo (*Apium petroselinum*), con cui ha simile l'odore, può dar luogo a gravi avvelenamenti culinari. È innocente della morte di PHOKION e SOKRATES, di cui fu altre volte incolpata, perchè non cresce nemmeno in Grecia.

La pianta ha una radice carnosa con succo giallo assai acre, ed un fusto alto circa un mezzo metro o meno, cilindrico, fistoloso, colle foglie grandi, composte di fogliette lanceolate, strette, puntute, seghettate. I fiori sono piccoli, bianchi, disposti in rare ombrelle, senza involucro o con una fogliolina sola per involucro e cogli involucretti composti di 3-5 foglioline lunghissime; col calice a cinque denti fogliosi, con cinque

petali ovati, intieri, ricurvi all'apice. Il frutto è più largo che lungo, coronato dai denti del calice e dai due pistilli divergenti, bruno-giallo, le carpelle a cinque costole bruno-oscure; il seme cilindrico.

§ 639. — Altri Narcotici acri pneumoplegici.

Minore interesse presentano le seguenti droghe che ancora si possono considerare come qui pertinenti:

7. *Erba, frutti e radice di Jurabeba o di Solano panicolato* (*Herba, Fructus et Radix Solani paniculati s. Jurabebae*), che si usano molto nel Brasile, dove si vantano efficacissimi contro le febbri da malaria, contro i tumori cronici ed altre affezioni croniche della milza e del fegato, della vescica orinaria e dell'utero, contro l'anemia e la clorosi, e specialmente anche contro le idropisie (Span. Martin), contro i quali stati morbosi non so quanto in verità possano giovare.

La jurabeba agirebbe in ispecie come tonico (?) e contemporaneamente come purgante drastico, ma probabilmente anch'essa contiene solanina, per la quale si avvicinerebbe alla dulcamara (vedi il § 631).

Dose — L'erba in decozione a 10-20 grm. sopra 200 grm. di colatura, la radice alla metà di quella dose.

Proviene dal *Solanum paniculatum* (*Solaneae*), pianta dell'America meridionale, di cui si trovano nel commercio le radici, le foglie, ed i frutti sotto il nome di Jurabeba o di Solano paniculato. La radice fornita di radici secondarie, è durissima, di tessuto densissimo, lunga 10-50 centimetri, con una circonferenza di 8-10-12 centim.; esternamente rugosa, colla corteccia lacerata, di colore brunastro, di sapore amaro-astringente nella corteccia, quasi insipida nella parte legnosa. I fusti sono sottili, lunghi, qua e là muniti di spine. Le foglie sono senza sapore, i frutti invece molto astringenti, anche dopo essiccati (Martin).

La *farmacia americana* possiede un *estratto alcoolico* ed un *estratto acquoso di radice di jurabeba* (*Extractum alcoholicum et Extr. aquosum Radicis Solani paniculati*), che si preparano estraendo con alcool o con acqua la corteccia di radice di jurabeba e che contengono specialmente il principio amaro della pianta. Oltreciò, si prepara nel Brasile uno *sciroppo di jurabeba* (*Syrupus Jurabebae s. Solani paniculati*) ed un *vino di jurabeba* (*Vinum Jurabebae s. Solani paniculati*). L'ultimo in ispecie si crede un buon rimedio tonico, ma è probabilmente più il vino che la jurabeba che agisce in proposito.

8. *Erba e bacche di Solano nero* (*Herba et Baccae Solani nigri*). Non si adopra quasi più in medicina; piuttosto serve alla preparazione della solanina. Agisce similmente alla dulcamara, ma è più debole di questa. Specialmente le bacche sono generalmente reputate per molto velenose, e le assicurazioni di Bourgogne e Pihan-Dufeyllay tendono a confermare quella credenza; ma, d'altro canto, è sicuro che l'azione ve-

lenosa delle bacche di solano nero si è molto esagerata, benchè le medesime non siano poi certamente così innocue come, d'altra parte, pretenderebbe GUILLEMIN. — L'erba di solano si è perfino mangiata cotta e non sembra conservare così preparata che una leggera azione sedativa, perchè l'acqua in cui si è bollita, ne ha estratto il principio narcotico. A questo la infusione o decozione di erba di solano nero deve quel poco effetto narcotico che ha, e per cui si adopra per semicupii e bagni generali, i quali, però, sono ben poco attivi.

DOSE. — Per un semicupio 1-2 chilogrm. in decozione, per il bagno 2-3 chilogrm.

Provengono dal *Solanum nigrum L.* (*Solaneae*), pianta comunissima sui mucchi di letame, nelle ortaglie e perfino nelle teste di fiori. Le bacche sono dopo mature, nere rotonde del volume di piselli; le foglie ovate-oblunghe, sinuose, villose. — DESFOSSES vi trovò la solanina (vedi il § 631).

9. *Erba, Radice e Frutti di Alchechengi o di Vescicaria* (*Herba, Radix et Fructus Alkekengi*). Uno de' suoi principii attivi è la *fisalina*. Adoprato internamente, l'alchechengi produce anche a piccole dosi una leggera narcosi caratterizzata principalmente dal senso di ebbrezza, debolezza generale, susurro negli orecchi, pallore del volto, notevole diminuzione nella frequenza e forza del polso, ed aumento della diuresi (GENDRON). A dose grande riesce, inoltre, pesante allo stomaco e produce stitichezza, ed usato per più lungo tempo, desta talvolta coliche e diarrea, ma senza grave perturbamento della digestione.

In medicina l'alchechengi fu usato già da DIOSKORIDES nell'itterizia, iscuria ed epilessia. Negli ultimi tempi fu raccomandato ma certamente con poco fondamento: 1.° nell'*infezione da malaria*, dove GENDRON e FATOU riuscirono con esso in moltissimi casi contro le febbri intermittenti recenti, le febbri larvate e le neuralgie da malaria, e dove ne videro un miglioramento della cachessia palustre anche in casi in cui la febbre non fu domata (!); — 2.° nell'*anemia* e *clorosi*, specialmente se erano precesse febbri da malaria (GILIBERT, GENDRON); — 3.° nelle *idropisie* come diuretico (ARNALDO DA VILLANOVA, GILIBERT); — 4.° nella *gotta* (RAY).

DOSE. — Si adopra in forma di polvere sospesa nell'acqua o nel vino alla dose di 5-10 grm. per volta, due-quattro volte al giorno.

Proviene dal *Physalis Alkekengi* ossia *Solanum vescicarium* (*Solanaceae*), pianta indigena dell'Europa che cresce in ispecie nelle vigne. Le foglie sono semplici ovato-acuminate, villose, alternanti ed i fiori giallastri monopetali; i frutti sono costituiti da bacche gialle o giallo-rosse, del volume d'una ciriegia, ricchissime di piccoli semi bianchi, racchiuse entro il calice ingrandito in forma di una grande vescica membranacea, contenente molta aria, e quasi chiusa all'estremità superiore, coronata dai cinque denti del calice concresciuto. — Si raccolgono i frutti, le foglie e la radice nel settembre ed ottobre, quando i frutti sono maturi, si diseccano al sole o meglio al forno e si polverizzano. La polvere delle

foglie e della radice, che io ritengo per più efficace, è amara; quella dei frutti è dolce-acidula. — La radice e le foglie contengono la *fisalina* (*Physalinum*), una sostanza amara, indifferente, della formola chimica $C_{28}H_{32}O_{10}$, scoperta da DESSAIGNES e CHAUTARD. I frutti che si mangiano e si conoscono sotto il nome di *chichingeri*, contengono acido citrico, cui devono il loro grato sapore. Un'analisi chimica esatta, però, non si possiede ancora dell'alchechengi.

10. *Corteccia di radice e frutti di Bignonia Catalpa* (*Cortex Radicis et Fructus Bignoniae Catalpae*). Si usa specialmente in America come buon espettorante e si avvicina nella sua azione fisiologica alla Lobelia. — In Italia il suo uso si rese pure molto comune nelle circostanze in cui i fatti polmonari richiedono la somministrazione di qualche espettorante. Si impiega in forma di decozione (BRERA), alla dose di 15-20 gram. sopra 150-200 gram. di colatura, e se ne dà un cucchiajo ogni due ore. Altri preferiscono la tintura alcoolica, che è vantata come mezzo specifico nell'*asma*. Altri ancora prescrivono lo sciroppo come buona aggiunta corrigente ed in pari tempo bechica, ad altre medicine espettoranti.

Proviene da varie specie di *Bignonia* (specialmente *Bignonia crucigera* e *B. radicans*) e di *Catalpa* (specialmente *Catalpa syringifolia*), piante americane (*Bignoniaceae*), in gran parte coltivate in Europa e segnatamente in Italia. Queste piante contengono qualche principio narcotico ed acre, ma i loro componenti chimici sono finora tutt'altro che esattamente conosciuti.

11. *Erba di Cherofillo silvestre* (*Herba Chaerophylli sylvestris*). Si vantò contro carcinomi esulcerati (WESTRING) e contro la sifilide inveterata (OSBECK). Si usò in forma d'estratto, il succo recente per cure primaverili.

Proviene dal *Chaerophyllum sylvestre* (*Umbelliferae*), ed è di sapore amaro e di odore disaggradevole. Se ne prepara un *estratto* (*Extractum Chaerophylli sylvestris*), che si dà in pillole a 10 centigram. due-tre volte al dì per molte settimane.

12. *Succo di radice di Caladio* (*Succus rhizomatis Caladii seguini*). È molto velenoso e di azione sedativa acre. — Si vanta da SCANZONI internamente come mezzo specifico contro il *prurito delle pudende* e contro altri stati morbosi degli organi sessuali femminili, ma non giova in proposito più di altri narcotici sedativi; specialmente è inferiore agli oppiacei. — Si usa specialmente in forma di tintura.

Proviene dal *Caladium seguinum* (*Aroideae*), e la farmacia ne possiede una *tintura* (*Tinctura Caladii seguini ex succo recente*), la quale si prepara dal succo recente spremuto dal rizoma, mescolandolo con parte

uguale di alcool, e si dà a 2-4 gocce per volta sopra zucchero od in un cucchiajo d'acqua, oppure si aggiunge alla dose di 1-2 grammi ad un'altra mistura od infusione della colatura di 150-200 grm., della quale poi si somministrano due cucchiai ogni due ore.

Infine, nominiamo qui ancora la *Oenanthe crocata* e l'*Oenanthe apiifolia* (*Umbelliferae*). Si avvicinano nella loro azione fisiologica e tossica molto al conio maculato.

Famiglia V. — Narcotici acri cardioplegici.

1. *Tuberi di Aconito, Radice d'Aconito o Radice di Napello ed Erba di Aconito.*

Tubera Aconiti s. Radix Aconiti s. Napelli, et Herba Aconiti. Radix et Herba Thorae.

§ 640. — **Parte fisiologica e tossicologica.**

Il principio attivo dell'aconito tedesco è l'alcaloide *aconitina*, di quello delle Indie, che si porta in Inghilterra ed ivi si impiega, è un altro alcaloide, la *pseudaconitina*, assai più velenosa della prima. Oltreciò, l'aconito contiene ancora un *principio acre*, cui le diverse parti della pianta devono la loro azione irritante, che l'aconitina tedesca non possiede.

La *aconellina*, più tardi identificata colla narcotina, non influisce sull'azione dell'aconito, e lo stesso dicasi dell'*acido aconitico*.

La *napellina* avrebbe un'azione simile a quella dell'aconitina, ma più debole (Schroff), e sarebbe pure un alcaloide: però, la sua esistenza come alcaloide a parte non è ancora accertata.

L'*aconitina preparata in Germania dall'aconito tedesco*, presa *internamente* spiega sopratutto nella *bocca* un sapore amaro, e, nelle dosi maggiori, lascia un senso di bruciore postumo. Queste talvolta producono un senso di asciuttezza nelle fauci con stimolo di tosse, ed altra volta perfino tosse con facile espettorazione (Schroff). Achscharumow e van Praag videro costantemente *salivazione* dopo le dosi minori, ma forse non sperimentarono con l'aconitina vera, alla quale Schroff nega questa azione. In parecchi casi di avvelenamento da aconito napello, Ogier Ward osservò un notevole torpore della lingua, in qualche caso anche una completa paralisi della medesima. Da parte dello *stomaco* ed *intestino* si osservano presto rutti e tormini, e dopo dosi alquanto maggiori anche vomiturizioni e vomito (van Praag), benchè quest'ultimo non fosse stato osservato da Schroff dopo l'aconitina pura.

Dal tubo enterico l'*assorbimento* dell'aconitina nel sangue avviene con straordinaria prontezza, secondo Liegeois e Hottot ancora più rapidamente che quello della stricnina, onde si spiega la pronta comparsa de' fenomeni generali. Ed *eliminata* viene l'aconitina assorbita per i *reni*, una buona parte della medesima, se presa per bocca, verrebbe senza es-

sere stata assorbita, nuovamente eliminata assieme alle feci (DRAGENDORFF ed ADELHEIM).

Quanto alla *temperatura* dell'organismo dopo assorbita l'aconitina, la testa ed il volto si rendono presto caldi, e questo calore, secondo SCHROFF, si diffonde per tutto il corpo ed è più intenso al ventre; ma dietro qualche sperienza mia, ho motivo di credere che un vero aumento di temperatura non abbia mai luogo, e che quell'aumento del calore periferico sia solo apparente, dovuto ad iperemia per dilatazione neuroparalitica di capillari. Più tardi, in ogni caso, e specialmente dopo dosi molto grandi che avvelenano, la temperatura del corpo si abbassa distintamente; anche ACHSCHARUMOW notò come costante la rapida diminuzione della temperatura del corpo.

La frequenza delle *contrazione cardiache* è dapprima spesso aumentata, ma più tardi la medesima diminuisce considerevolmente e scende molto sotto il normale, ed in pari tempo diminuisce la energia del cuore, per cui il polso diventa tardo, debole e piccolo. La pressione sanguigna diminuisce (ACHSCARUMOW).

Anche la frequenza della *respirazione* diminuisce, e tanto più presto e più considerevolmente, quanto maggiore fu la dose dell'aconitina; questo ritardo della respirazione si manifesta spesso già nell'epoca in cui l'azione del cuore è ancora accelerata.

Quanto alle varie *secrezioni*, si noti sopratutto che dopo le piccole dosi aumenta la *diaforesi*, talvolta corrispondentemente all'aumento iniziale della temperatura, ma non così costantemente, come da molti si suppone; più spesso e più considerevolmente sembra crescere la *diuresi*. Intorno a questa si hanno, però, osservazioni differenti; secondo FOUQUIER e SCHROFF, è sempre e sorprendentemente accresciuta, ma, secondo VAN PRAAG e GUBLER, lo è soltanto qualche volta. Dosi un po' più grandi producono anche dopo l'uso interno un senso particolare di *prurito e solletico nella pelle*. — Altre secrezioni aumentate sarebbero la già mentovata *salivazione* e la secrezione del *muco bronchiale* con accresciuta espettorazione. È interessantissima la sperienza di REIL fatta su di sè medesimo, che l'aconitina gli produsse *polluzioni notturne* che egli fino allora non aveva nemmeno conosciute.

Importantissimi sono i fenomeni offerti dal *sistema nervoso:* l'aconitina ha sopratutto *una speciale influenza sul nervo trigemino*, constatata da DWORZÀK e HEINRICH ne' loro sperimenti su di sè medesimi, diretti da SCHROFF. Presto dopo la sua ingestione produce costantemente un senso particolare di stiramento o di pressione nella fronte, nelle guance, nella mascella superiore ed in quella inferiore, il quale crescendo poco a poco si può dopo le dosi maggiori spingere fino al grado di una intensa neuralgia dapprima remittente, poi continua, corrispondente alle tre branche del quinto. Oltre questa *prosopalgia*, si nota ancora la *cefalea*, la quale in parte dipende anch'essa dall'eccitamento morboso dei rami temporale, frontale e sopraorbitale del quinto, ma in parte sembra avere la sua sede nell'interno del cranio e la sua origine comune cogli altri fenomeni cerebrali, che subito menzioneremo, e fra cui spicca in

questo tempo il senso di peso nell'interno degli orecchi con molesto susurro. Le *pupille* dapprincipio mobilissime, ora midriatiche, ora miotiche, si dilatano più tardi straordinariamente e permanentemente, e secondo SCHROFF e VAN PRAAG, la *midriasi è un fenomeno costante* dell'azione interna dell'aconitina nei mammiferi e nell'uomo, benchè PEREIRA, GOLDING BIRD, O' CONNOR e GUBLER la neghino; anche SKINNER la vide in un caso di avvelenamento da aconito, ma la medesima non è punto costante dopo l'aconitina tedesca, nemmeno dopo l'applicazione locale della medesima. Più tardi cresce la cefalea ed obesità della testa in modo straordinario, sopravviene la vertigine, si perde la memoria, il pensare diventa difficile, impossibile, le idee si oscurano, l'attenzione al mondo esterno si spegne, e mentre cresce la *stanchezza generale*, lo spossamento di tutti i muscoli ed il rilasciamento delle giunture, si osservano *disturbi della coordinazione dei movimenti*, e l'*apatia* si rende gravissima, la parola manca (come io credo per laloplegia, non per afonia), la coscienza di sè indebolisce, senza però assopirsi del tutto, e la cefalea e la neuralgia facciale vengono meno bene percepite, sopravvengono facilmente *lipotimie* (HIRTZ), si sviluppa tendenza al sonno, e finalmente subentra (SCHROFF) il *sonno tranquillo e profondo* (negato da GUBLER che, però, sperimentò coll'aconitino di HOTTOT). Secondo TROUSSEAU, l'aconitina produrrebbe anche convulsioni ed orripilazioni della pelle.

Negli animali mammiferi dosi grandi (di 80 centigrm. e più, producono la caduta da un lato, convulsioni violente e morte per asfissia; le dosi pur letali, ma meno grandi, abbassano rapidamente la temperatura e la forza del cuore, diminuendo pure la frequenza delle sue contrazioni e delle respirazioni, e provocano quindi dispnea ed uno stato paralitico con polsi oscillanti in numero ed irregolari, diminuzione ed abolizione della coscienza, diminuzione della sensibilità (senza che si arrivi, però, alla completa anestesia), e poi convulsioni e morte asfittica (GUBLER, SCHROFF, FALCK, SCHULTZ, ACHSCHARUMOW, VAN PRAAG, BÖHM e WARTMANN).

Quanto agli organi primariamente colpiti dall'aconitina, essa spiega senza dubbio, un' influenza direttamente deprimente sulla base del cervello e sul midollo oblungato e spinale, onde appunto risulta la paralisi dei movimenti volontarii, del cuore e dei muscoli respiratorii; la corteccia cerebrale, invece, è risparmiata di solito, e risparmiati sono pure i muscoli, prescindendo da qualche iniziale contrazione fibrillare. In queste parole crediamo noi di poter riassumere la vera azione dell'aconitina, ma i pareri dei singoli sperimentatori fisiologici non presentano finora la desiderabile armonia. — Nelle rane SCHULTZ vide la paralisi cominciare nelle estremita inferiori e poi estendersi agli arti superiori e finalmente ai muscoli della testa, per cui nelle rane sembra soffrire prevalentemente e per il primo il midollo spinale. La diminuzione dell' irritabilità de' nervi periferici, sostenuta da ACHSCHARUMOW, si verifica, secondo BÖHM, solo nella *Rana temporaria* e non nella *R. esculenta*. — Secondo LIEGEOIS e HOTTOT, il cuore soffrirebbe nella sua sostanza, vale a dire nel muscolo, e dopo l'abolizione della respirazione seguirebbe quella della sensibilità

generale, poi quella della sensibilità riflessa e finalmente quella della motilità volontaria; i primi ad essere colpiti sarebbero sempre i centri nervosi: poi soffrirebbero le terminazioni periferiche delle fibre motorie e sensibili, e per ultimo soggiacerebbero all'estinzione della eccitabilità i tronchi nervei. — Secondo ACHSHARUMOW, viene dall'aconitina irritato il midollo oblungato e sono dapprima irritati i nervi vaghi, irritato il simpatico, ma l'irritazione continua paralizza i vaghi, senza però paralizzare il simpatico; il cervello non soffre nulla, l'attività riflessa del midollo spinale e la conducibilità delle fibre sensibili si conservano intatte; la paralisi interessa i nervi motorii in cui progredisce centrifugalmente. Riguardo all'attività riflessa contraddice, però, WEYLAND, il quale lavorando colla guida di BUCHHEIM trovò questa diminuita ed anche estinta. Secondo BÖHM e WARTMANN, il primo fatto prodotto dall'aconitina sarebbe la diminuzione della attività riflettente dei ganglii sensibili del midollo spinale, alla quale seguirebbe la diminuzione della eccitabilità de' ganglii motorii (i quali dalle piccole dosi verrebbero dapprincipio anche irritate, onde i crampi clonici). — I disturbi psichici indicano certamente anche una partecipazione del cervello, mentre i disturbi respiratorii sono parte d'origine centrale e parte conseguenza di un'irritazione delle terminazioni periferiche del vago, perchè la recisione del vago e l'atrofizzazione li dissipano subito (BÖHM ed EWERS), e ciò senza interessamento del diaframma e del nervo frenico (HUSEMANN). — L'azione dell'aconitina sul cuore, invece, non viene disturbata dall'atropina, bensì dalla nicotina, giacchè il cuore nicotinizzato viene arrestato dall'aconitina più presto che quello non nicotinizzato, e dalla curarina, in quanto che negli animali curarizzati (causa la mancanza di gravi disturbi respiratorii) si richiedono dosi più grandi di aconitina per arrestare il cuore. Il centro dei nervi vascolari viene paralizzato poco prima della morte, ma molto prima si paralizza l'azione riflessa dai ganglii sensitivi al centro de' nervi vasali (BÖHM e WARTMANN). — Maggiore concordia vi ha sul modo di comportarsi dei muscoli: ACHSCHARUMOW dichiarò che essi non vengono affetti dall'aconitina, ed anche secondo le precedenti sperienze di COGSWELL, che vide i muscoli paralizzati conservare dopo morte la loro eccitabilità per la corrente, la paralisi non dipende da un'influenza diretta dell'aconitina sui muscoli.

La morte avviene, secondo SCRHOFF, CHRISTISON ed ACHSCHARUMOW, per *paralisi del cuore,* secondo VAN PRAAG, piuttosto per l'impedimento della *respirazione,* per asfissia; io credo che ambo questi momenti pesino nella bilancia tossicologica: ma probabilmente la prima vi pesa di più.

Esternamente applicata la aconitina non infiamma nè arrossa la *pelle intatta,* e non produce dolore, ma bensì un senso di prurito o di formicolìo con susseguente senso di torpore ed anestesia locale (GIACOMINI, REIL), onde si spiegherebbe l'azione sedativa nelle neuralgie. Un po' più irritando agisce sulle *mucose ;* specialmente la lingua e le labbra ne vengono in principio accalorate (GIACOMINI), non però infiammate, e la mucosa nasale risponde dapprima con forte sternuto all'influenza del-

l'aconitina, il quale è seguito da un senso di gelo ne' seni frontali. Portata sulla *congiuntiva,* produce dapprima un po' di bruciore e di prurito con stringimento della pupilla, il quale, però, secondo Giacomini, Geiger, Hesse, Schroff e van Praag, cede più tardi costantemente alla *midriasi,* accompagnata da anestesia e persistente per più ore. Se, all' incontro, Fleming e Pereira scrivono che l'aconitina portata nell'occhio produce la miosi, ciò si spiega in doppio modo: o non hanno sperimentato con vera aconitina, ma hanno impiegato la *aconitina inglese* di Morson (vedi sotto), oppure si sono limitati nelle loro osservazioni al precedente ristringimento transitorio della pupilla. È vero che anche Clarus dice di non aver veduto dall' uso del solfato di aconitina nell'occhio umano nessuna alterazione del diametro pupillare, ma bensì forte iperemia, lagrimazione e fotofobia; ma probabilmente anche la sua acotinina non era veramente pura. Lo stesso vale ancora più per la identica osservazione di Gubler che sperimentò coll'aconitina di Hottot. Secondo Achscharumow, l'applicazione locale dell'aconitina non dilaterebbe direttamente le pupille, solo paralizzerebbe l'ocumolotorio; la dilatazione non dipenderebbe da altro che da asfissia, e la recisione del simpatico la impedirebbe. Ma questa spiegazione, che concilierebbe le opinioni opposte, non può valere per i casi in cui la nicotina produce la midriasi molto prima che vi abbia asfissia; anzi pare che anche Achscharumow non abbia sperimentato con vera aconitina pura, perchè la dilatazione delle pupille (dapprima ristrette per asfissia) pochi minuti avanti la morte appartiene appunto anche all'aconitina inglese.

La *pseudaconitina,* ossia *aconitina inglese,* che dall'aconitina tedesca differenzia notevolmente, viene oggi disegnata di solito col nome di *pseudoconitina* (*Pseudaconitinum*). Supera l'acotinina tedesca dieci volte nella sua forza tossica, ed anzi, secondo Pereira ed altri autori inglesi, supererebbe per potenza velenosa perfino l'acido cianidrico e minaccerebbe la vita dell'uomo già alla dose di 15 milligrammi. — Si distingue dalaconitina tedesca specialmente per la sua azione *acre irritante sulla pelle e sulle mucose,* per la quale s'assomiglia alquanto alla veratrina, producendo come questa, al contatto, il senso di calore e formicolìo seguito dal senso di irrigidimento e di corrugamento con diminuzione notevole della sensibilità tattile e termica (Turbnull, Pereira, Dyce-Duckworth, Schroff, Böhm ed Ewers). — Dopo la pseudoaconitina tutti i fenomeni d'avvelenamento si verificano più presto, specialmente la paralisi dei nervi periferici. Dyce-Duckworth vide dal suo *uso interno* forte solletico e bruciore sulla lingua e nelle fauci, abbondante secrezione di saliva, respirazione difficile con spasmo clonico dei muscoli respiratorii, contrazione delle pupille che si dilatarono solo due-tre minuti avanti la morte, convulsioni cloniche, accessi di mania e finalmente paralisi generale e totale. Golding Bird osservò, in un caso di avvelenamento non letale, vomito distintamente spastico che si ripetè quasi ogni minuto, ed oltreciò i tentativi di bere produssero accessi di spasmo violento delle fauci precisamente come nell' idrofobia. — La *morte* avverrebbe, secondo Dyce-

Dukworth, dopo le dosi molto grandi, per paralisi del cuore, dopo le dosi tossiche minori più per l'impedimento della respirazione. — Applicata *esternamente*, sopratutto sulla *pelle*, produce irritazione ed infiammazione della medesima e poi anestesia; la *congiuntiva* ne viene fortemente irritata, ed in seguito si osserva fotofobia e *miosi* delle pupille (Dyce-Duckwort). L'intestino direttamente pennellato con una soluzione di pseudoaconitina non è capace di movimento peristaltico (Fleming).

L'*aconitina francese*, cioè quella preparata da Hottot, differisce dall'aconitina inglese, come questa differisce dalla aconitina tedesca: è più forte ancora della prima e, secondo Gubler, la supera la bagattella di cinquanta volte (?). In generale, agirebbe come l'aconitina tedesca, e produrrebbe anche i dolori lancinanti nel trigemino, come questa; ma, inoltre, produrrebbe ancora il senso di indormentimento e di formicolio negli arti (Hottot, Gubler), non che anestesia ed ageustia della punta della lingua (da non far assaporare il zucchero), e dopo dosi maggiori anche pallore del volto ed abbassamento della temperatura (Gubler). — Secondo Gréhant e Duquesnel, paralizza le terminazioni periferiche dei nervi come il curare. Esternamente applicata, l'aconitina francese irrita la congiuntiva, come fa quella inglese, producendo rossore vivo della palpebra, e portata nella mucosa buccale, produce un senso di bruciore, acredine e calore, seguito da salivazione, il quale si propaga presto alle fauci ed allo stomaco, mentre le labbra, la lingua e la faringe restano intorpidite.

Passiamo a considerare l'azione fisiologica alquanto differente dell'*aconito intero*. I preparati più usati dell'aconito sono gli estratti alcoolico ed acquoso, e la loro azione differisce in varii punti da quella dell'aconitina, appunto perchè questa non è il solo principio attivo dell'aconito, e quelli contengono, oltre il detto alcaloide, anche il principio acre dell'aconito. Riguardo agli studii sull'azione degli estratti, quelli di Schroff sono, senza dubbio, i più importanti.

Preso *internamente*, l'estratto d'aconito produce nella bocca, oltre il sapore acre particolare, una viva iperemia della mucosa buccofaringea ed esofagea con *salivazione* (attribuita da van Praag e da Achscharumow anche all'aconitina, ma, secondo Schroff, mancante dopo l'aconitina pura), sviluppo di vescichette biancastre circondate da areola rossa, e vivo dolore che si sente discendere lungo l'esofago fino allo stomaco, e che è presto seguito da rutti e tormini, nausea, vomiturizioni e vomito. Questi sono in grandissima parte fenomeni dovuti al contatto locale dell'estratto d'aconito colla mucosa, di cui mancano tutti quelli riferibili alla bocca ed all'esofago, se l'estratto d'aconito si porta nello stomaco in ostia. Si noti, intanto, che in ogni caso per gli estratti di aconito è importante come conseguenza del contatto locale la *acuta gastroenterite* con ricco deposito d'essudato nell'intestino, che si trovò costantemente da Schroff nei casi letali, e la quale manca dopo l'avvelenamento coll'aconitina.

Quanto agli altri effetti dovuti all' azione generale dell'aconito assorbìto nel sangue, sono a menzionarsi:

1.° I *fenomeni nervosi: a.* La *prosopalgia*, che è una vera *nevralgia del trigemino*, preceduta da una sensazione di stiramento o di pressione e di peso specialmente nelle mascelle, cui seguono dolori acuti che percorrono i nervi come lampi prima di fissarsi (SCHROFF). — *b.* La *cefalea*, la quale in principio è limitata alla regione *temporale* e dipende semplicemente anche essa dall'affezione delle ramificazioni della *branca superiore del trigemino*, ma più tardi, e veramente dopo diminuita la frequenza di polso, diventa *occipitale*, e finalmente, quando si combina con vertigine e susurro e tintinnio negli orecchi, è pesante e probabilmente di origine *endocranica* (SCHROFF). — *c.* Il *formicolìo cutaneo*, che pure non si manifesta che dopo diminuita notevolmente la frequenza di polso, e che è *caratteristico per gli estratti d'aconito*, mancando dopo l'àconitina. Esso è preceduto, secondo SCHROFF, da una sensazione particolare di pizzicore e di freddo sulla lingua e da aumento della secrezione di saliva, e comincia poi alla punta della lingua, per progredire in un certo ordine, invadendo dapprima la superficie intiera della lingua, le labbra, le porzioni posteriori della cavità buccale, ed esordendo poi nelle punte delle dita delle mani, dopo nel volto (sopratutto nelle regioni sopraioidea e mentale e poi nelle gote), più tardi nelle punte delle dita de' piedi, al perineo, al petto, al ventre e finalmente al dorso (SCHROFF), conservandosi più fortemente sempre nelle parti prima nominate, e crescendo in intensità coi cambiamenti della temperatura. Esordisce anche nel collo, ma solo nell' atto della deglutizione, accompagnando il bolo alimentare. SCHROFF osserva anche che quest'ordine di successione delle regioni soggiacenti al formicolìo da aconito, corrisponde a quello in cui diminuisce la sensibilità misurata col compasso di WEBER. Dopo le dosi maggiori segue poi il torpore della sensibilità e finalmente *anestesia cutanea* (VAN HASSELT. — *d.* I *perturbamenti delle funzioni psichiche*, simili in generale a quelli prodotti dall' aconitina, specialmente per la vertigine, la smemoratezza, la indifferenza, ecc. Secondo PEREIRA e GOLDING-BIRD, ed anche secondo il racconto di MATTIOLI delle sperienze fatte dietro ordine del papa coll'aconito a Roma ed a Praga sopra condannati, la coscienza di sè non si estingue completamente neppure dopo le dosi letali, e la morte avviene in mezzo ad una semplice lipotimia; in un caso non letale di OGIER WARD la coscienza si sospese però, ed anche altri videro avvenire la morte da avvelenamento per aconito sotto delirio e coma (VAN HASSELT). — *e.* I *disturbi della motilità*: la generale debolezza, la perdita del senso muscolare, il rilasciamento di tutti i muscoli, l'eccessiva prostrazione delle forze che non permette (EADES) reggersi in piedi. Le dosi tossiche spingono la debolezza muscolare fino alla paralisi, la diminuzione della sensibilità fino all' anestesia, e producono la morte talvolta anche sotto convulsioni (VAN HASSELT); OGIER WARD vide in un caso d'avvelenamento che finì colla guarigione, anche il tetano. — *f.* L'*insonnio*, che è pure molto caratteristico per gli estratti, i quali, cioè, se in piccola dose promuovono ancora un sonno inquieto e spesso

interrotto, in dose più grande promuovono grave insonnio, mentre l'aconitina vera concilia il sonno tranquillo e profondo. — *g.* La *dilatazione pupillare*, che dopo gli estratti è più pronta, più evidente e di durata più lunga; le dosi più grandi, ma non ancora letali producono, oltre la midriasi, ancora altri disturbi nella visione, e si è osservata perfino l'abolizione della vista. — *h.* La *diminuzione dell'udito*, ed il *susurro* negli *orecchi*, osservato specialmente da Gubler.

2.° L'*abbassamento della temperatura organica*, preceduto da un transitorio rialzo della medesima, specialmente alla testa ed al collo, che io credo più apparente che vero, e dovuto specialmente a maggiore afflusso di sangue per paralisi vasomotoria; certo è che presto, dopo la temperatura del corpo discende obbjettivamente sotto il normale e dopo le dosi più grandi resta anormalmente bassa per più ore (ciò che non avviene così facilmente dopo l'aconitina), mentre la pelle si fa anche pallida ed *asciutta* (mentre l'aconitina produce sudore) ed i muscoli perdono la loro normale tonicità.

3.° La *diminuzione della frequenza di polso*, il quale in principio qualche volta si rende per pochissimo tempo anche più frequente, ma poi regolarmente entro venti minuti si ritarda considerevolmente da dare un numero di battiti inferiore al normale, ed in pari tempo diventa dicroto, piccolo, debole, intermittente ed irregolarissimo; il cuore non fa contrazioni complete che vuotino intieri i ventricoli, ma fa una o più contrazioni deboli incomplete, seguite da un' altra più forte, onde le prime appena scacciano un po' di sangue dai ventricoli e solo la contrazione più forte arriva a vuotarli per intiero od almeno per gran parte.

4.° Il *perturbamento della respirazione*, che comincia con frequenti sbadigli e poi si manifesta per ansia, senso di oppressione, percezione della mancanza di aria, pena indescrivibile, senso di strozzamento al collo e di ristringimento al petto con movimenti automatici, come volesse l'infermo strappare l'ostacolo della respirazione dal collo (Schroff): in pari tempo le respirazioni diventano rare da discendere il loro numero perfino sotto la metà del normale, e si rendono deboli, brevi, superficiali, e si compiono a sbalzi. Solo dopo subentrato il vomito, la respirazione diventa addominale, ed il numero delle respirazioni ritorna alla norma, e talvolta anche si rende eccessivamente frequente.

5.° L'*aumento della diuresi*, che, secondo Schroff, sarebbe costante e, secondo van Praag, insensibile, mentre Schabel ha osservato ne' fanciulli dopo l'aconito perfino *ritenzione dell'orina* per mancante secrezione con consecutivo edema degli arti.

Quanto all'*azione diaforetica* dell'aconito, pare che ad eccezione degli ammalati di reumatismo acuto, che sudano anche senza aconito, nessuno ne avesse finora sudato, che Störck, di cui Rayer ironicamente dubita che avesse sudato più per la paura di sperimentare sopra di sè stesso un veleno così potente, anzichè per l'azione diaforetica dell'aconito!

Esternamente usati, gli estratti agiscono similmente all'aconitina, solo che irritano per il principio acre, ciò che non fa l'aconitina tedesca,

mentre lo fa eminentemente anche l' aconitina inglese. Agiscono anche sui nervi, dietro la applicazione locale, in senso centripeto fino a raggiungere i centri stessi (Gubler).

Nel *cadavere* degli animali avvelenati con aconitina mancò la gastroenterite, che sempre si trovò in quelli morti per aconito, ed era accompagnata da molto essudato nell'intestino, specialmente nel cieco (Balardini, Schroff). Si trovò, inoltre, iperemia da stasi venosa nei polmoni e nelle meningi, con infiltrazione sierosa sotto l' aracnoidea (Van Hasselt). Il sangue era molto attenuato e liquido, specialmente dopo l'aconitina (Schroff), dal che si conchiuse che l'aconito impedisce la coagulazione del sangue.

Woakes sperimentando su' cani, Hanson guarendo con noce vomica un ragazzo avvelenato da aconito e Folker guarendo un avvelenato da stricnina con aconito (e cloroformio), credono all' esistenza di un certo antagonismo tra l'aconito e la noce vomica, con altre parole tra l'aconitina e la stricnina e brucina. Di questo antagonismo vale quanto dicemmo a pag. 10 di questo volume.

Quanto ai *mezzi terapeutici*, a cui ricorrere *nel caso di un avvelenamento per aconito*, bisogna far tesoro specialmente degli eccitanti, e perciò, oltre gli emetici e purganti, si raccomandano il vino, l'alcool, i senapismi, le unzioni col linimento volatile, la corrente elettrica e perfino la elettropuntura del cuore nella minacciante paralisi del cuore e quella del nervo frenico nella minacciante asfissia (!!). Si vantarono, come risulta dal sopra detto, la noce vomica, la stricnina e la brucina, ed anticamente si credeva di possedere un antidoto empirico nei bezoardi. — Aristoteles parla dello sterco umano come antidoto dell'aconito, e noi troviamo la proposta dell'antico filosofo naturalista greco più ragionevole e più possibilmente utile, che la proposta del moderno Fleming che raccomanda un *decotto di stomachi di coniglio*, semplicemente perchè i conigli risentono poco l'azione velenosa dell'aconito, il che, secondo lui, dipenderebbe da ciò che il loro succo gastrico neutralizzi l'aconito (!).

§ 641. — **Parte clinica.**

Ne' tempi antichi si fece pochissimo uso dell'aconito come rimedio; da Dioskorides che lo impiegò come collirio sedativo fino ad Avicenna che l'usò contro malattie della pelle, non se ne parla che come di veleno. Anche nel caso di Herodes (riferito da Plutarchos) che per l'aconito guarì di idropisia, questo fu somministrato dal figlio coll'intenzione di avvelenare il padre. Helmont e Sassonia l'usarono poi esternamente come rivulsivo, nella peste. Non prima del 1763 Störck studiò le proprietà delle *foglie* d'aconito, che forse non contengono la vera aconitina (Husemann), ed esagerandone gli effetti, portò al cielo una sostanza che è per lo meno inutile nella farmacia. Dopo di lui i *tuberi* di aconito

saliti in immeritata fama si vollero adoperare specialmente come *mezzo sedativo* che diminuisca la sensibilità dei nervi periferici e spieghi un'influenza particolare sul trigemino, come *mezzo antipiretico*, che abbassi la temperatura e diminuisca la frequenza delle contrazioni cardiache e delle respirazioni, e finalmente come *mezzo promuovente le secrezioni*, che aumenti sopratutto la diaforesi, la diuresi e la salivazione. Come *acre locale* l'aconito non si può certamente adoprare, e come *midriatico* non supererà mai la più sicura belladonna. Da queste considerazioni risulta che il valore farmacologico dell'aconito è ben piccolo e le sue indicazioni razionali ben limitate, in confronto di quanto se ne aspettava e vantava da Störck e dai suoi seguaci. Certo è che l'aconito è spessissimo nocivo, ma è dubbioso, se mai sia veramente utile, e specialmente se meriti per qualsiasi indicazione essere preferito ad altri rimedii di simile, ma più sicura, più costante e quindi più valutabile azione.

Del resto, si crede da molti più o meno efficace l'*uso interno* dell'aconito nelle seguenti malattie:

1. Nelle *neuralgie* specialmente *reumatiche*, non che in quelle che stanno in nesso colla *gotta*. Turnbull, Skey, Brookes, Pereira, Aran lo trovarono utile specialmente nella neuralgia del trigemino (tic doloroso), Addington Symonds, Imbert Gourbeyre e Gubler nella *cefalea abituale* e nell'*emicrania*, Frank nella *sciatica* e Gubler, finalmente, anche nella *pleurodinia*. Clarus lo trovò, come *io*, inferiore di molto all'oppio ed alla morfina, e privo di quell'azione specifica che gli si volle attribuire in proposito. Sarebbero, del resto, le neuralgie, e specialmente la *prosopalgia*, dove si potrebbe più probabilmente sperare qualche cosa dall'aconito, e dove si potrebbe continuare a sperimentare più che l'aconito e l'aconitina tedesca la *pseudoaconitina* od aconitina inglese, quella che è stata, come pare, adoperata da Turnbull, e la quale agirebbe difatti, similmente alla veratrina, in modo favorevole sulle neuralgie (Böhm).

2.° Nel *reumatismo acuto* e *cronico* delle *giunture* e dei *muscoli*, non che nella *gotta*, dove si vanta contro i *dolori delle giunture* e si dice essere specialmente utile ne' casi acuti. Störck sopratutto e poi Murray, Collin, Andrew, Nysten, Rosenstein, Reinhold, Ludwig, Chappt, Royer-Collard (questi sopra di sè medesimo), Tessier, Lombard, Fleming, Busse, Reith e Gubler impiegarono in proposito molto volontieri l'aconito, il quale, secondo Lombard, agirebbe in ispecie contro il reumatismo acuto per una sua azione specifica (?), e non qual derivante all'intestino, nè qual diaforetico, come credeva Störck; dissiperebbe prontamente i dolori non solo, ma anche gli essudati raccolti nei cavi articolari. Anche Gubler vide diminuire la febbre assieme ai processi flogistici locali: ma forse era più l'accidentale coincidenza della risoluzione del processo, anzichè l'azione antiflogistica ed antifebbrile dell'aconito. *Io stesso*, al pari di Clarus, Récamier o Fouquier non lo trovai utile neppure una volta, e rinunziai a sperimentarlo ulteriormente.

Oltreciò, l'aconito pure inutilmente si raccomandò e si raccomanda ancora, ma con minor fervore, nei seguenti casi:

3.° In varie *neuropatie*, specialmente nell'*epilessia*, nell'*eclampsia*, nella *paralisi*, nelle *psicopatie*, in ispecie nella *mania puerperale* (PHILIPPS), nell'*amaurosi*, nell'*afonia nervosa*. WOAKES dice di essersene avvantaggiato in un caso di *tetano traumatico*, e LONG contro i brividi nervosi (?) da cateterismo forzato.

4.° Contro l'*avvelenamento da stricnina*, dove FOLKER ottenne in un caso la guarigione per cloroformio e tintura d'aconito, non ostante la ingestione di circa 15 centigrm. di stricnina.

5.° Nell'*amenorrea nervosa*, dipendente da *spasmo uterino* (WEST)

6.° In molte *neuropatie degli organi respiratorii*, dove HIRTZ ne avrebbe ritratto grande vantaggio nella *pertosse* e nella *tosse nervosa* in generale, meno nell'asma da enfisema, ciò che è naturale, potendo l'aconito stesso ostacolare la respirazione. GUBLER lo encomia anche nell'*angina di petto*.

7.° Nelle *malattie del cuore*, in ispecie nell'*ipertrofia del miocardio* (LOMBARD), dove se ne sperò vantaggio per la sua influenza deprimente sull'azione cardiaca, la quale però è certamente nociva negli infermi, in ispecie se vi hanno vizii valvolari, come già PHILIPPS riconobbe.

8.° Nell'*intermittente* (REINHOLD, BALDINGER), dove oggi ne fa encomii anche GUBLER; concediamo che si possa sopprimere qualche accesso febbrile, ma certamente non si vince anche l'infezione da malaria.

9.° Nella *dissenteria infettiva*, dove MARBOT sostiene che l'aconito vince la febbre, il dolore e l'enterorragia, ma non la diarrea!

10.° Nelle varie forme di *piemia*, riguardo alla quale infezione dell'organismo CHASSAIGNAC e MARBOT adopravano l'aconito come mezzo profilattico della piemia, credendo che esso potesse impedire il riassorbimento dell'icore, e MARBOT lo raccomanda in ispecie anche contro la *febbre puerperale*. ISNARD e TESSIER lo vantarono contro la piemia sviluppata, e NÉLATON pure accordò all'aconito qualche protezione in proposito. Ma io sono sicuro specialmente riguardo alla febbre puerperale, di cui vidi parecchie migliaja di casi a Praga, che l'aconito non vale nulla affatto. Alle stesse conclusioni pervenne FOLLIN per la piemia generale.

11.° Nella *erisipela* idiopatica e traumatica, dove IMBERT GOURBEYRE, FLEMING e, sopratutto, TESSIER, LECOEUR, PHILLIPPS e SIDNEY RINGER sostenevano di aver avuto grandi vantaggi dall'aconito, ma dove, secondo la nostra convinzione ed i sospetti di TROUSSEAU, esso poteva giovare soltanto apparentemente, abbattendo le forze organiche, e lasciando guarire la erisipela spontaneamente.

12.° Come *profilattico della scarlattina*, secondo MURAWJEFF.

13.° Nella *sifilide* dove si vantò pure come sedativo dei dolori osteocopii e specialmente come mezzo utile contro gli esantemi sifilitici (BRERA, BIETT), ma non riuscì affatto vantaggioso ad altri, come, per es., a TOMMASINI.

14.° Contro la *morva cronica*, secondo HAMOIR.

15.° Nella *tisi polmonare tubercolosa* (PORTAL, BUSCH, HAREL).

16.° Nelle *infiammazioni acute degli organi respiratorii*, contro le

quali fu vantato specialmente come *antipiretico* ed *antiflogistico* (TOMMASINI, BORDA, QUADRI). L'aconito gode fama anche presso gli *omeopatici*, che credono di combattere con esso la febbre, la congestione e la flogosi, secondo MEYER, per la sua azione sul sistema vasomotorio. MÜLLER lo vanta contro la *pneumonite*, nel principio della quale anche REITH lo vuole aver trovato utile, come QUADRI lo propugnò tale nella *pleurite*. Molti ne fanno pur lode nelle *bronchiti acute* e *croniche*-sperando nella sua azione di promuovere le secrezioni; altri, come BERTINI, l'impiegano ne' casi con molta espettorazione, coll'intento di diminuire questa e di facilitarla. PHILLIPPS lo vanta perfino nel comune *catarro del naso*. Ma lo stesso HIRTZ, sufficientemente amico dell'aconito, dice non averne avuto in queste malattie che tenuissimo vantaggio.

17.° Nelle *oftalmiti*, contro le quali ne fece molti elogi LÖFFLER, ed anche per prevenirle dopo l'operazione della cataratta (CADE).

18.° In molte *dermopatie croniche* anche di natura non sifilitica, in ispecie eczemi, lichene, prurigine, ecc. (CAZENAVE).

19.° In varii casi delle *discrasie croniche*, specialmente nella *scrofolosi* (STÖRCK), nel *carcinoma* (STÖRCK), ecc., dove se ne sperava una azione specifica antidiscrasica, anche perchè promuovesse le secrezioni.

20.° Nelle *idropisie*, dove si sperava nella sua azione diuretica (FOUQUIER).

21.° Contro i *sudori abituali profusi*, secondo IMBERT-GOURBEYRE.

22.° Contro la *gonorrea*, nello stadio iniziale della medesima (SIDNEY-RINGER).

23.° Come *emostatico*, specialmente contro l'*epistassi* e contro la *emorragia bronchiale*.

Esternamente l'aconito si vantò come un rimedio *antiflogistico, risolvente* e *sedativo*, e si usò per questo in forma di *unguento* in ispecie nelle *affezioni reumatiche acute delle giunture*, delle guaine dei tendini e de' muscoli, nelle tumefazioni acute e croniche delle *glandole linfatiche*, nei *tofi sifilitici* con dolori osteocopii, e nelle neuralgie, non che in *ulceri di cattivo aspetto* (GRANTHAM); ed in forma di *collirio* nella *congiuntivite*, in ispecie in quella scrofolosa, nelle varie *oftalmiti reumatiche*, nell'*amaurosi* incipiente, ecc., sopratutto, secondo HANDFIELD JONES, nella *fotofobia* da iperestesia della retina.

L'*aconitina* vera si propose *internamente* ed *esternamente* nelle stesse malattie in cui si raccomanda l'aconito; specialmente la si credette utile, ma senza che la si fosse finora abbastanza spesso impiegata:

1.° Nelle *psicopatie con forte irritazione cerebrale*, con mania e delirio furibondo (VAN PRAAG).

2.° Nelle *neuropatie di motilità* con eccitamento de' nervi motorii, e quindi con *convulsioni toniche* o *cloniche*, come nel *tetano* e *trismo*, nella *corea* e perfino nell'*asma nervoso puro* (VAN PRAAG, FOUQUIER).

3.° Nelle *neuralgie*, specialmente del quinto.

4.° Contro il *tintinnio negli orecchi* che accompagna la così detta

sordità eretistica, dove Blanchet e M. Frank la vogliono aver usata con vantaggio.

5.° Nel *reumatismo* e nella *gotta*, nelle quali malattie se ne otterrebbe talvolta un vantaggio palliativo (Lorent, Eulenburg).

6.° Ne' *vizii organici del cuore* (Hirtz), dove io la ritengo per assai perniciosa.

7.° Nelle *idropisie* come diuretico (Fouquier).

Più spesso la *pseudoaconitina* od *aconitina inglese* fu sperimentata *esternamente per unzioni*, ma con dubbio vantaggio, in ispecie:

1.° Contro le *neuralgie*, specialmente della faccia (Turnbull, Pereira, Skey, Fleming, Reil, Hilton) e l'odontalgia (Reil), ed anche contro quelle che accompagnano il *cancro della mammella;* in tutte queste malattie vien data anche *internamente*.

2.° Contro la *coxalgia* (Turnbull, Coulson, Brockes, Roots).

3.° Contro la *gotta* ed il *reumatismo* (Turnbull).

4.° Contro la *spasmo facciale* (Reil).

5.° Contro il *prurito dell'ano* e della *vagina* (Reil).

6.° Contro la *prurigine* (Reil).

7.° Contro l'*incontinenza delle orine* (Hilton).

8.° In varie *malattie croniche semiacute degli occhi*, specialmente nell'amaurosi incipiente, nell'irite, nelle macchie della cornea, e perfino nella cataratta capsulare (Turnbull), dove la pseudaconitina si usò anche per collirii; e finalmente:

9.° In varie *malattie degli orecchi*, come sordità nervosa, otalgia nervosa, susurro e tintinnio, tumefazione della tromba eustachiana, mancanza di secrezione di cerume, ecc., dove l'usarono Turnbull e Blanchet per unzioni e per injezioni nella tromba d'Eustachio, o per instillazioni nell'orecchio esterno.

Dose e modo d'Amministrazione. — Dell'*aconito* stesso si dava *internamente* solo di rado l'*erba* d'aconito in polvere a 2-5-20 centigrm. più volte al giorno; anche i *tuberi* d'aconito si ordinavano relativamente di rado in forma di polvere o di pillole, ma in dose minore (perchè più forti dell'erba), a 2-10 centigrm. per volta, ed a 10-50 centigrm. al giorno, la quale ultima dose non bisogna oltrepassare. Del resto, oggi, di solito, volendo prescrivere l'aconito intero, si ricorre ai preparati farmaceutici del medesimo, sopratutto agli *estratti* (§ 642).

Esternamente si usò l'*erba* di aconito per cataplasmi, 1 p. sopra 4 p. di farina di semi di lino, e sarebbe in ogni caso più efficace l'*erba fresca schiacciata*.

L'*aconitina tedesca* (il vero alcaloide delle farmacie germaniche), o meglio il *solfato d'aconitina* si può dare *internamente* alla dose di 2-5 milligrm. (il solfato in soluzione acquosa). Blanchet e M. Frank ne spinsero la dose fino a 1-5 centig. in pillole ed in soluzione: ma non è da raccomandarsi lo sperimentarla sull'uomo ammalato, finchè la sua preparazione non sia maggiormente assicurata. — La *pseudaconitina* ossia

aconitina inglese che non vorrei si desse mai internamente, si prescrive ad 1-3 decimilligrm. massime a $^1/_2$-1 milligrammo per dose; l'*aconitina francese* si prescrive, secondo GUBLER, nelle stesse dosi come la pseudaconitina.

Esternamente si prescrivono 10-20 centigrm. di *aconitina* (*tedesca*) sciolti nella sufficiente quantità d'alcool sopra 20 grammi di adipe, oppure di glicerina; per le injezioni e per i collirii si impiega il solfato d'aconitina a 5 centigrm. sopra 50 grm. di acqua. Per le *injezioni sottocutanee* l'aconitina (tedesca) si tentò nella dose di 1-2-3 milligrammi sciolta in forma di cloridrato estemporaneamente preparato, in 10 p. di acqua ma senza altro effetto che quello di produrre una ferita irritata e dolente (WERBER).

Là dove si tratta di agire energicamente sulla pelle stessa e di irritare questa, si preferisce sempre la *pseudoaconitina* ossia l'*aconitina inglese*, che si usa in soluzione alcoolica alla dose di 10-30 centigrm. sopra 20 grm. di alcool, oppure in forma d'unguento alla dose di 50 centigrm., con 2 grm. d'alcool, sopra 30 grm. di adipe. L'aggiunta dell'alcool, o, come usava TURNBULL, dell'olio d'uliva, è necessaria anche per gli unguenti, per facilitare la uniforme distribuzione della pseudoaconitina nel grasso solido.

§ 642. — Parte farmaceutica.

L'erba ed i tuberi dell'aconito tedesco provengono dall'*Aconitum Napellus L.* e dalle varietà del medesimo (*Ranunculaceæ*), piante crescenti nelle montagne europee, specialmente nelle Alpi, ma anche ne' monti della Svezia Nelle farmacie si trovano, però, anche l'erba ed i tuberi di altre specie d'aconito dai fiori azzurri. Secondo SCHROFF, le molte varietà di aconito azzurro si possono, *nel senso farmacologico*, ridurre a due gruppi, i cui rappresentanti principali sono l'*Aconitum napellus L.* come pianta più forte, e l'*Aconitum variegatum L.* rappresentante il gruppo degli aconiti più deboli. Una delle specie più importanti appartenente al primo gruppo, quello più forte, è l'*A. neomontanum Wulf.*, ed una di quelle molto usate del secondo gruppo, ossia degli aconiti più deboli, è l'*A. Cammarum Jacq.* (*A. variegatum L.*). All'incontro, l'*A. Stoerckianum Reichenbach*, coltivato ne' giardini, è così debole, che volendo prescrivere seriamente l'aconito, non si dovrebbe affatto adoprare, ed in generale tutti gli aconiti coltivati ne' giardini, anche quelli del primo gruppo, sono più deboli delle piante selvatiche (SCHROFF), per cui l'aconito impiegato in farmacia si dovrebbe sempre raccogliere nella località dove cresce selvatico e prendere solo dalle piante del primo gruppo, e, sopratutto, dall'*A. Napellus L*, come, del resto, prescrive il codice prussiano. L'erba è in generale sei volte meno attiva del tubero. — Bisogna raccoglier tanto le foglie quanto i tuberi poco prima della fioritura, epoca nella quale sono più efficaci che in ogni altro tempo. Invece, l'essiccamento non diminuisce, secondo PEREIRA e SCHROFF, la forza dei tuberi nè delle foglie di aconito. — Anche la località è di grande influenza sulla efficacia far-

maceutica, rispettivamente sulla velenosità, dell'aconito, e si è sempre sostenuto, che in certi paesi l'aconito non sia velenoso, nè pare che questa asserzione si fosse basata sopra uno scambio di specie od addirittura di generi di piante. Così MARTIN BERNHARD nel 1671 sosteneva che l'aconito crescente in Polonia non sia punto velenoso, e MURNO asserisce che nelle Indie orientali vi hanno delle regioni, nelle quali i tuberi d'aconito si mangiano, come alimento ordinario, mentre nelle regioni nordiche, nelle montagne dell'Imalaja, ecc., sono temuti come un veleno formidabile.

È precisamente velenosissimo l'*Aconitum ferox Wallich* dell'Imalaja (BALFOUR), le cui radici si conoscono nelle Indie sotto il nome di « *bish* » (veleno) e di « *atiwisha* » (veleno fortissimo) e si impiegano per avvelenare gli animali feroci. Intanto lo stesso *A. ferox*, che non si trova facilmente selvatico nel commercio europeo, salvo quello inglese, coltivato ne' giardini è già molto più debole. L'aconito feroce non appartiene ai gruppi degli aconiti qui menzionati: esso è principalmente distinto per la prevalenza del principio acre, come l'aconito licoctono e distinto per la prevalenza del principio narcotico. Dall' *A. ferox* proviene la così detta aconitina inglese, che veramente non è aconitina, ma un altro alcaloide, oggi conosciuto sotto il nome di pseudaconitina.

L'*erba di aconito napello* è caratterizzata dalle foglie picciuolate, splendenti, lisce o lanuginose, digitato-divise fino alla base in tre lobi palmati cuneiformi, di cui il medio è di nuovo profondamente tripartito, mentre i due laterali sono bipartiti fino alla base; i singoli lobetti sono lanceolato-lineari, larghi 4-5 millimetri. I fusti fiorenti sono ingrossati in alto, forniti di due brattee. Il calice del fiore è azzurro oscuro, composto di cinque sepali e forma un elmo eretto, semicircolare, compresso, terminato da una breve punta; i due petali della corolla son prolungati a modo di sperone e ripiegati entro l'elmo del calice. L'odore dell'erba è disaggradevole sopente, il sapore acre-urente.

I *tuberi dell'aconito napello* hanno la forma di una piccola rapa, si trovano spesso uniti a due di diversa età, sono lunghi 5-7 centim., grossi di sopra 2-3 centim., duri se disseccati, esternamente bruni, solcati, forniti sopra di gemme o di residui del fusto, sotto di fibre numerose di radici, oppure di cicatrici dopo esse residuanti, solidi, pesanti ed internamente bianchi se freschi, all'invece giallognoli e spesso scavati e leggeri se dell'anno precedente; sul taglio la corteccia si presenta grossa, puntata, separata dal midollo per un anello ligneo stellato, sottile, più oscuro di colore, con cinque-otto raggi avanzati; il midollo è vasto e circoscritto nella stella dell'anello ligneo.

L'*erba di aconito cammaro*, la cui caratteristica aggiungiamo perchè il farmacista nel comprare l'aconito non la scambii con quella di altri aconiti più efficaci, che si possono più facilmente sostituire all' aconito napello, è distinta per le foglie più larghe e meno lucenti e per il caschetto azzurro-chiaro, più conico e piegato all'innanzi. I *tuberi* di aconito cammaro sono molto più piccoli di quelli dell'aconito napello, lunghi circa $1^1/_2$-2 centim., grossi sopra 1 centim. incirca, distinti per la forma irregolare della stella dell'anello ligneo e per i raggi meno avanzati

di questo. — Ancora più facilmente si scambia l'aconito napello, coll'*A. Störkianum Reichenb.*, la cui erba si distingue da quella del primo per ciò, che è completamente calva, che le foglie presentano dei lobi più larghi, la fiorescenza più paniculata, l'elmo più in alto arcuato, le unghie dei petali meno ricurve, lo sperone loro più lungo, uncinato, il colore del fiore più saturo azzurro-violetto; i *tuberi* sono più oblunghi, uniti a parecchi, coll'anello ligneo non stellato, ma poligono ad angoli ottusi od arrotondati.

I principii attivi dell'aconito napello e degli altri aconiti europei sono l'*aconitina* (*Aconitinum*), sostanza alcaloide (secondo SCHROFF, forse, glicosoide), ed un *principio acre volatile;* oltreciò, vi è contenuto un altro alcaloide, battezzato per *aconellina* (*Aconellinum*), non che l'*acido aconitico* (*Acidum aconiticum*), un *olio grasso* e della *mannite* (?) (quest'ultimo secondo T. e H. SMITH). La così detta *napellina* (*Napellinum*), creduta da HÜBSCHMANN ed altri un alcaloide particolare, non sarebbe, secondo SCHROFF, essenzialmente differente dall'aconitina.

L'*aconitina,* distinta col nome di *aconitina tedesca* (perchè preparata in Germania dagli aconiti azzurri crescenti in Europa, e specialmente dall'*Ac. Napellus*), e la cui scoperta si contestano PESCHIER, PALLAS, BRANDES e HESSE, si prepara, secondo GERHARDT, nel miglior modo dal succo recente della pianta fresca o dall'estratto alcoolico dell'erba disseccata. Si aggiunge dell'idrato di calce al liquido alcoolico, onde liberare l'aconitina che resta sciolta nell'alcool; quindi si filtra, si aggiunge al filtrato dell'acido solforico diluito e si filtra di nuovo per separare il formatosi solfato di calce; dal liquido filtrato che contiene il solfato d'aconitina, si separa l'alcool mediante distillazione, ed al residuo si aggiunge acqua e si precipita l'aconitina impura con carbonato di potassa, si spreme il precipitato, lo si scioglie in alcool, si scolora la soluzione con carbone animale e la si evapora, col che si ottiene l'aconitina, la quale si purifica ancora, ritrasformandola in solfato mercè dell'acido solforico, decomponendo il sale con idrato di calce e trattando il precipitato con etere che estrae l'aconitina, e dalla cui evaporazione la si riceve possibilmente pura. — Forse la aconitina chimicamente più pura si potrebbe ottenere dall'*Aconitum Lycoctonum* di cui parleremo nel seguente paragrafo. — Della così detta aconitina inglese, come pure di quella francese, terremo parola più sotto in questo stesso paragrafo.

L'*Aconitina* è una sostanza alcaloide che si ottiene difficilmente in forma di cristalli granulari bianchi dalla sua soluzione in alcool acquoso, e la quale di solito si presenta in forma di una massa compatta, trasparente vitrea, oppure di una polvere bianca od incolora; è inodora, di sapore acre-amaro, non è volatile, è poco solubile nell'acqua fredda (in 150 p. di essa), meglio nella bollente (in 50 p.) con distinta reazione alcalina, è facilmente solubile nell'alcool, un po' meno nell'etere, si fonde a 80° e si decompone già a 125° (SCHLOSSBERGER), si tinge per acido solforico in giallo-chiaro, riscaldata diventa rosso-brunognola e perfino nera, e

per tintura di jodo giallo-bruna (Löwig). La formola chimica è $C_{60}H_{47}NO_{14}$. — Cogli acidi dà sali che sono di difficile cristallizzazione, non si squagliano all'aria e si sciolgono bene in acqua ed alcool, dalle cui soluzioni si precipita l'aconitina mercè degli alcali. Fra essi si è usato in medicina principalmente il *solfato d'aconitina* (*Aconitinum sulphuricum*) ed il *cloridrato d' aconitina* (*Aconitinum hydrochloricum s. muriaticum*).

L'*aconellina,* scoperta da T. e H. Smith, si ottiene dai tuberi dell'aconito napello, estraendo un estratto acido dei medesimi con alcool, aggiungendo dell'idrato di calce al liquido alcoolico (1 1/2 p. per 50 p. dei tuberi), filtrando od aggiungendo acido solforico fino alla scomparsa del precipitato. Dopo la distillazione del filtrato alcoolico si leva la materia verde-oscura grassa, che vi si trova in gran quantità, si filtra di nuovo e si aggiunge al liquido acido del carbonato di soda, ma non da neutralizzarlo completamente, anzi da lasciarlo leggermente acido. Entro uno-due giorni sulle pareti del recipiente si scoprono i cristalli dell'aconellina, che sono di reazione debolmente alcalina, poco solubili in acqua, un po' meglio nell'etere solforico, facilmente solubili nell'etere acetico e, sopratutto, nel cloroformio, si tingono in rosso per acido solforico con poco acido nitrico, come la narceina, colla quale la aconellina ha comuni anche le altre reazioni chimiche, ed a cui sta vicina anche per il suo equivalente. I due Smith credono che l'aconitina del commercio contenga di solito ancora aconellina. Negli ultimi tempi pare si sia constatato, che questo così detto alcaloide particolare aconellina non sia in realtà altro che *narcotina,* di debolissima azione narcotica, e quindi di nessuna influenza sull'azione caratteristica dell'aconito stesso.

L'*acido aconitico* è un acido solido cristallino, incoloro, inodoro, di sapore acido, non volatile, solubile in acqua, alcool ed etere; viene da alcuni considerato come identico all'acido equisetico od acido citrico, e si formerebbe, secondo Löwig, anche nella decomposizione dell'acido citrico (?).

Il *principio acre volatile dell'aconito,* che certamente contribuisce molto all'azione dei tuberi d'aconito ed anche delle foglie, perchè le rende *irritanti fortemente*, quale non è l'aconitina, da alcuni si suppone un prodotto di decomposizione dell'aconitina; prevale in quel preparato di Morson che si smercia sotto il nome improprio di « *aconitine pure* » e si prepara da costui secondo un metodo segreto, alle cui pretese pubblicazioni non si può prestare fede, perchè Morson stesso dichiarò di non volerlo pubblicare. In ogni caso pare che la « *aconitina pura* » di Morson contenga molto del principio volatile acre dell'aconito, ma è certo che contiene ancora aconitina, e forse pseudoaconitina.

Di grande importanza è la *pseudoaconitina* (*Pseudoaconitinum*), conosciuta anche sotto il nome di « *aconitina inglese* », perchè preparata in Inghilterra sotto il nome di « *aconitina* » dalle radici dell'*Aco-*

nitum ferox Wallich crescente nell' Imalaia, che vengono sovente a commercio in Inghilterra assieme ai tuberi del pur ivi incontrato *A. Napellus* e con questi scambiati. La pseudoaconitina è una sostanza alcaloide, probabilmente identica colla *acraconitina* e *nepalina* di altri autori. Si prepara sotto il nome di « *aconitina inglese* » della farmacopea londinese, facendo bollire 2 chilogrm. di tuberi di aconito (comprato in Inghilterra, venuto dalle Indie) in 4 litri di alcool, decantando il liquido, ribollendo il residuo con alcool, ripetendo il processo, unendo i singoli liquidi così acquistati, e sciogliendo il residuo in acqua, filtrando la soluzione, condensandola con acido solforico molto diluito, sbattendola poi per quindici minuti con carbone animale, mescolandola con ammoniaca caustica liquida, lavando il precipitato ed asciugandolo. Secondo GROVES, la pseudoaconitina od aconitina inglese si ottiene dalla radice bish tanto in istato amorfo, quanto in quello cristallino.

La così detta *aconitina francese* è quella preparata da HOTTOT, che, secondo lui, è più efficace e di effetto più costante dell'aconitina tedesca e perfino di quella inglese. Si ottiene estraendo la radice con alcool di 65°, facendo evaporare l'alcool, aggiungendovi ancora alcool di 80° ed evaporando tutto nel bagnomaria. Ma questo è, senza dubbio, più un estratto alcoolico di aconito che altro, benchè passi comunemente sotto il nome di *aconitina francese*, e la vera aconitina vi è soltanto contenuta assieme agli altri principii più condensati dell' aconito.

La farmacia possiede i seguenti preparati principali:

1.° L'*estratto di radice d'aconito napello alcoolico* (*Extractum radicis Aconiti Napelli alcoholicum*), che si prepara macerando 2 p. di tuberi di aconito napello sminuzzati, prima con 4 p. e poi con 3 p. di alcool rettificato, ogni volta per otto giorni, riunendo poi i due liquidi e condensandoli per evaporazione alla consistenza di un estratto denso molle, che è giallo-bruno e si scioglie incompletamente nell'acqua con colore bruno-chiaro; si dà internamente ad 1-3 centigrm. per dose e fino a 10 centigrammi al giorno, in pillole od in soluzione alcoolica, e si adopra esternamente per empiastri ed unguenti sedativi, ma è quasi senza alcun effetto (POSNER).

2.° L'*estratto d'erba d'aconito* (*Extractum herbæ Aconiti napelli*), che si prepara spremendo il succo della pianta fresca e condensandolo, estraendo poi il residuo dell'erba spremuta con alcool rettificatissimo ed unendo i due preparati per condensarli alla consistenza di estratto molle, alla quale operazione riesce specialmente utile l'apparecchio di GRANDVAL, che ottiene la condensazione fino alla secchezza a temperatura molto bassa. È di color verde-oscuro, e si dà a 1-5 centigrm. per volta, e fino a 15 centigrammi al giorno. Nelle dosi di 25-30 centigrm. esso sarebbe già capace di produrre vertigine ed assopimento.

3.° La *tintura di tuberi d'aconito* (*Tinctura radicis Aconiti*), che si prepara macerando 1 p. di tuberi d'aconito in 8 p. di alcool rettificato, si dà a 10-20 gocce per volta e fino ad 80 gocce al giorno.

4.° La *tintura di erba d'aconito* (*Tinctura herbæ Aconiti*), che si dovrebbe preparare sempre dall'erba fresca, nel miglior modo unendo parti uguali di succo recentemente spremuto dall'erba fresca di aconito napello e di alcool rettificatissimo: è un preparato molto attivo che si può dare alla dose di 3-5-10 gocce per volta, e cautamente fino a 20-50 gocce al giorno.

5.° I *granelli di aconitina* (*Granuli aconitini*), l'uso dei quali, però, non posso raccomandare perchè sono troppo differenti fra di loro nella loro azione secondo la loro provenienza. Quelli di *aconitina francese*, preparati da HOTTOT, contengono cadauno $^1/_2$ milligrm. della potente così detta aconitina francese, quelli di *aconitina tedesca* contengono fino ad 1 centigrm. dell' alcaloide (glicoside ?) puro preparato secondo i metodi tedeschi, specialmente secondo quello di HESSE.

2.° *Radice di Aconito Licoctono, od Aconito lupario.*

Radis Aconiti Licoctoni.

§ 643.

L'aconito licoctono, studiato specialmente da SCHROFF, rappresenta gli aconiti dal fiore giallo e somiglia ne' suoi effetti molto all'aconito napello, ed influisce come questo in ispecie sul midollo oblungato. La depressione costante della attività circolatoria e respiratoria (talvolta dopo precesso un leggero acceleramento), la dilatazione della pupilla dopo precessa mobilità accresciuta della medesima, i tremori nella cute, la debolezza generale ne'muscoli volontarii che crescendo si spinge fino alla paralisi e solo nell'agonia permette ancora qualche breve spasmo clonico, e l'aumento in principio dell'attività riflessa che più tardi cede il luogo al coma vigile: ecco i sintomi principali prodotti dal licoctono, ed analoghi a quelli che tengono dietro all'aconito napello.

Le *differenze* che passano fra queste due specie di aconito consistono in ciò, che nel licoctono prevale eminentemente il carattere deprimente, onde è minore l'inquietudine e la dispnea, sono più scarse e più miti le convulsioni ed è più breve e più tranquilla l'agonia, che dopo il napello. In ispecie la respirazione, quantunque venga sempre più a mancare, è meno sforzata, i muscoli respiratorii mostrano di faticare meno, parte perchè più indeboliti essi medesimi, e parte perchè minore la percezione del bisogno d' ossigeno e quindi anche minore l'azione riflessa sui muscoli del torace. Oltreciò, il frequente aumento delle secrezioni, che spetta in generale all'aconito napello, non ha luogo per l'aconito licoctono, il che vale in ispecie per la diuresi, e più ancora per le evacuazioni alvine. Anche nel cadavere manca dopo il licoctono sempre la irritazione flogistica del tratto digerente, la gastroenterite; i polmoni erano costantemente poveri di sangue e senza enfisema, ed ugualmente anemici erano sempre il cervello e midollo spinale e le loro meningi (SCHROFF).

L'aconito licoctono è dunque in ispecie distinto per la sua ricchezza di principio narcotico, mentre in esso manca quasi del tutto il principio acre, e noi l'avremmo trattato in altro luogo, non fra i narcotici acri, se avessimo creduto bene, separarlo dall'aconito napello, col quale si accorda poi in tanti altri punti.

Sotto il punto di vista tossicologico, la radice di licoctono è più velenosa di quella dell'aconito napello e di tutti gli altri aconiti, e non viene superata che da quella dell'aconito feroce: all'incontro, l'erba di licoctono è a considerarsi quasi come inefficace al pari di quella dell'*Aconitum Anthora L.* (pianta europea) e dell'*A. heterophyllum Wallich* (che si conosce nelle Indie sotto il nome di *Atis* e si dà contro le febbri intermittenti alla dose di 1 grammo per volta), che sono in generale considerati come aconiti non velenosi. Difatti, le foglie di licoctono servono ai Lapponi per minestra. Quanto all'epoca in cui la radice di licoctono è più forte, abbiamo a nominare la primavera e l'estate (SCHROFF).

Quanto alla *terapia*, ora il licoctono è fuori di uso, ma servirebbe in tutti i casi in cui si vantò l'aconito, in ispecie sarebbe preferibile come *sedativo*.

L'erba e la radice di licoctono provengono dall'*Aconitum Licoctonum L.* (*Ranunculaceæ*), pianta selvatica nelle foreste delle montagne dell'Europa media e settentrionale. I fusti sono di sopra lanuginosi, le foglie profondamente partite digitate, con cinque-sette lobi cigliati, di sotto lanuginosi, tripartiti, intagliato-seghettati; il fiore è giallo di solfo o biancastro (talvolta anche rossigno, rosso, azzurrognolo, violetto-pallido), distinto per l'elmo del calice alto, conico, o ugualmente largo sopra allungato, e per i petali della corolla eretta, forniti di sperone lungo, filiforme, ripiegato a spirale. Il sapore dell'erba e della radice è semplicemente amaro, non acre.

Il licoctono sarebbe, secondo SCHROFF, privo del principio acre, ed il principio narcotico (l'*aconitina?* o l'*aconellina?*) vi sarebbe contenuto in una purezza e quantità molto maggiore che nell'aconito napello, per cui l'azione fisiologica del licoctono dimostrerebbe l'effetto narcotico della pianta anche più pura, che non lo farebbe neppure l'aconitina tedesca, che SCHROFF crede sempre ancora impura per un po' di principio acre, e SMITH per aconellina.

I migliori preparati farmaceutici del licoctono sarebbero l'*estratto alcoolico* e la *tintura alcoolica*, preparata dalla *radice* del licoctono.

Sciogliendo l'estratto alcoolico in acqua, separando la soluzione dal residuo insolubile, si ottiene un liquido amarissimo. Questo principio amaro è incerto, secondo SCHROFF, se sia un alcaloide oppure un glicoside: pare, del resto, differente da quell'aconitina purissima, che SCHROFF ritiene pure piuttosto per un glicoside che per un alcaloide.

Vicino al licoctono sta l'aconito antora (*Aconitum Anthora* L.), che si credette antidoto dell'aconito napello detto anche *thora*, e che assieme all'*A. heterophyllum Wall.* vale per il più debole fra gli aconiti tutti.

3. *Erba di Pulsatilla.*

Herba Pulsatillæ nigricantis.

§ 644.

Il principio efficace della pulsatilla è l'*anemonina*, che sembra avere qualche somiglianza nella sua azione anche colla veratrina e colla delfinina e portata sulla lingua produce prima il senso di bruciore e poi di torpore, che persiste per più giorni.

L'*erba di pulsatilla* agisce come un acre narcotico; presa internamente, irrita localmente la mucosa gastro-enterica, e dopo assorbito il suo principio efficace, produce pure irritazione delle vie orinarie e della pelle; molti autori attribuiscono alle piccole dosi di pulsatilla un'azione eccitante sull'attività delle membrane sierose, fibrose e mucose, dei reni e della cute, con aumento della secrezione di muco, della diuresi e della diaforesi, il quale aumento, però, da altri autori fu recisamente negato. WERBER dice che la pulsatilla accresce il ricambio materiale dell'organismo (?), e specialmente delle citate membrane, onde negli stati patologici ne verrebbe accresciuta la facoltà assorbente (?). Nelle dosi più grandi la iperemia irritativa si può spingere fino al grado di essudazione flogistica. Le piccole dosi accrescono dapprima la frequenza delle contrazioni cardiache, le più grandi la diminuiscono considerevolmente. Sul sistema capillare la pulsatilla, secondo WERBER, agirebbe eccitando. Dalla parte del sistema nervoso e muscolare si osservano dopo le grandi dosi assopimento, perturbamenti della visione con sensazioni dolorose nelle membrane dell'occhio, dovute all'azione particolare (elettiva) della pulsatilla sui nervi e sulle membrane oculari, convulsioni e paralisi; la morte avviene, come sembra, per paralisi del cuore e dei muscoli respiratorii.

L'*anemonina* produce, secondo J. CLARUS, nei conigli diminuzione della forza e del numero dei battiti cardiaci (previo talvolta un aumento della loro frequenza) e delle respirazioni, poi dispnea, respiro stertoroso, depressione della temperatura, debolezza paralitica dei quattro arti (prima dei posteriori), stupore e midriasi, e poco prima della morte anche miosi: l'intestino non presenta i segni di irritazione, la morte non avviene sotto convulsioni, all'autopsia il cuore si trova arrestato in diastole, i polmoni e tutte le meningi iperemiche od edematose. L'anemonina avrebbe per i conigli una azione tossica alla dose di 30 centig., e riuscirebbe letale a quella di 60 centig. (CLARUS). Nell'uomo la dose di 3 centig. produrrebbe forte dolore lancinante nella testa e tenesmo della vescica urinaria (HEYER).

Il principio acre della pulsatilla non è, secondo CLARUS, rappresentato dall'anemonina, ma da un olio etereo o da una resina acre: ad esso si deve l'irritazione flogistica dell'intestino che la pulsatilla produce.

L'*acido anemonico*, che sembra nascere dall'olio etereo acre, non ha, econdo SCHROFF e J. CLARUS, nessuna efficacia.

Esternamente l'erba di pulsatilla fresca produce sulla pelle bruciore,

rossore, infiammazione e vesciche; portata su ferite, può uccidere per il riassorbimento nel sangue del suo principio narcotico. Il vapore prodotto dall'anemonina messa sopra una lastra di ferro riscaldata, o meglio arroventata, produce un'irritazione intensissima della mucosa nasale e della congiuntiva oculare (HEYER).

In *terapia* la pulsatilla si raccomandò una volta da STÖRK specialmente contro la *cataratta*, contro il *glaucoma*, e contro la *paralisi del nervo ottico*, dunque ne' casi di amaurosi da essa dipendente, e si diceva utile sopratutto in *individui gottosi*, dove l'affezione dell'occhio si volle attribuire ad una soppressione della secrezione cutanea o renale, o ad una retrocessione della gotta o dei vecchi esantemi: oggigiorno non si trovano, però, più dei medici che abbiano queste idee sulla patogenesi della cataratta o della paralisi del nervo ottico. Però, se non si possono accettare queste spiegazioni dell'azione della pulsatilla, bisogna inchinarsi ai fatti osservati; per la sua utilita nelle malattie degli occhi parla una osservazione di EICHMANN, che dice di aver visto dopo l'uso interno dell'anemonina rischiararsi la cataratta e dilatarsi la pupilla degli animali a cui fu introdotta ripetute volte, ed è pure da notarsi che la pulsatilla è rimedio popolare in Russia, e RUST, GRAEFE, NEUMANN e WERBER la trovarono utile negli oscuramenti della lente cristallina, nelle ottalmie croniche di individui gottosi e reumatici e contro la lagrimazione degli occhi, ecc. HERZ la vantò anche contro la cosidetta vertigine ottalmica. — Oltreciò, era vantata contro i *dolori reumatici* e *sifilitici inveterati*, come pure ne' casi di *dermatiti croniche squamose*, in quelli di *catarro cronico dei bronchi*, nell'*asma bronchiale* e nella *pertosse* come espettorante, dove, però, non giova nulla; si impiegò, finalmente, come emmenagogo nell'*amenorrea*, ma senza giovamento, non che in varie forme di *convulsioni* e nell'*emicrania*.

Esternamente si usò contro ulceri sifilitiche di lunga durata e di cattivo aspetto, come pure contro le malattie degli occhi, contro esantemi cronici e contro il dolore dei denti, ma senza vantaggio.

DOSE. — L'erba di pulsatilla si dava *internamente* in forma di polvere a 10-25 centigrm. per volta, od infusione a 5-10 grammi sopra 150 grm. di colatura; *esternamente* per lozioni e per collirii in infusione alla dose di 15-20 grm. sopra 150-200 grm. di colatura.

Proviene dalla *Pulsatilla pratensis* e *P. vulgaris* (*Ranunculaceæ*). Le *foglie* sono pinnatifide, villose, disposte al disopra della radice; il *fiore* è formato da un perigono di sei petali, campanuliforme, internamente violetto-oscuro, nerastro, di fuori ricchissimo di villi lunghi, folti, bianchi e splendenti; il sapore è acre-urente; strofinata fra le mani l'erba fresca emana una sostanza volatile che produce lagrimazione.

La sostanza più caratteristica della pulsatilla è l'*anemonina* (*Anemoninum*), detta anche *Canfora di pulsatilla* (*Camphora pulsatillæ*), perchè si ritiene per un prodotto di ossidazione dell'olio etereo canforacco

che si trova nella pianta fresca; cristallizza in aghi o prismi ortorombici incolori, splendenti, inodori, di reazione neutra, poco solubile nell'acqua ed alcool freddi, più solubile nei bollenti, facilmente nel cloroformio; sono di sapore urente, di reazione acida, della formola $C_{15}H_6O_6$ (Löwig). — Oltreciò, la pulsatilla contiene un olio etereo acre molto volatile, ed una resina acre, cui deve le sue proprietà irritanti, e che si trovano pure in altri ranuncolacei acri, nonchè un *acido tannico* che col ferro dà un tannato *verde*. — L'*acido anemonico* sembra non trovarsi nella pianta stessa, ma svilupparsi per ossidazione dall'anemonina, la quale si trasforma in esso anche se trattata colla soluzione in acqua d'idrato di barite; inoltre, esso sembra svilupparsi dall'olio etereo acre e dalla resina acre.

La *farmacia* possiede i seguenti preparati di pulsatilla:

1.° *Estratto di pulsatilla* (*Extractum Pulsatillæ*), che si prepara dal succo spremuto dalla pianta fresca, e si dà a 2-10-20 centigrm. in pillole ed in polvere, e che assieme a tartaro stibiato e guajaco entra nelle *pillole di Richter* usate contro la *cataratta*. Secondo Buchheim, non ha nessuna azione sull'uomo sano, neppure se dato a più grammi per volta.

2.° *Tintura di pulsatilla* (*Tinctura Pulsatillæ e succo recente*), che si prepara mescolando parti uguali di succo recente spremuto dalla pianta fresca e di alcool rettificato. Si dà internamente a 3-5-10 gocce e si vantò da Rademacher contro la *pertosse*, l'*asma*, la *gastralgia* ed il *gastrospasmo*. Esternamente si vanta ora nel male dei denti, e si applica localmente in forma di una goccia o per mezzo di bambagia nel dente scavato.

3.° *Acqua di pulsatilla* (*Aqua Pulsatillæ* che si prepara macerando parte dell'erba con 8 p. di acqua; si usò una volta specialmente per collirio nella cataratta ed oltreciò si ordinava anche internamente a 30-50 grm. più volte al giorno.

4. *Semi di Delfinio. Semi di Stafisagria. Semi di Santo Stefano.*

Semina Delphinii. Semina Staphysagriæ s. Staphidis agriæ. Semina Pedicularis.

§ 645. — **Parte fisiologica.**

I principii efficaci dei semi di stafisagria sono la *delfinina*, che ha nella sua azione qualche somiglianza colla veratrina, e la *stafisagrina* e la *stafisina*, che spiegano pure un'azione tossica già in piccola dose. I semi di stafisagria costituiscono per la delfinina veramente il passaggio dai pneumoplegici ai cardioplegici.

La *delfinina*, presa *internamente*, agisce sopratutto specificamente sulla *bocca*, e specialmente sulla *lingua* e sulla *faringe*, dove produce un senso di bruciore e di fitte con abbondantissima *salivazione*, riguardo alla quale, secondo Dorn, la delfinina supera perfino il mercurio. Produce poi da parte dello *stomaco* ed *intestino* nausea, vomiturizioni, vomito

e diarrea, i quali fenomeni di irritazione locale possono anche mancare del tutto, se la dose era tanto grande da uccidere prontamente (Falck, Röhrig, van Praag). La delfinina viene assorbita e per mezzo del sangue ritarda la *respirazione*, abbassa la *temperatura*, e rallenta ed indebolisce le *contrazioni del cuore* per azione sul *muscolo cardiaco*. Nelle dosi letali la respirazione viene in principio accelerata e si rende stertorosa, poi diminuisce rapidamente in frequenza e diventa molto superficiale (Falck); il cuore pure, dopo un transitorio e breve aumento di frequenza delle contrazioni, si rallenta, e finalmente si arresta completamente (Falck, Röhrig). Nelle rane, però, continua a battere per più minuti dopo cessata la respirazione, e la sua irritabilità si conserva per molto tempo dopo la morte (van Praag, Dorn, Weyland). Quanto alla *secrezione renale*, la delfinina l'aumenta spesso, ma non costantemente; secondo van Praag, le piccole dosi accrescerebbero l'afflusso del sangue al rene e ne diminuirebbero il deflusso (?), ciò che, però, implicherebbe stasi renale e quindi diminuzione della diuresi.

Riguardo al *sistema nervoso*, i fenomeni prevalenti che producono le grandi dosi son quelli della depressione: dapprima gli animali si rotolano per terra in un modo molto particolare (van Praag), poi però si notano indebolimento notevole e finalmente paralisi dei movimenti volontarii, abolizione dei movimenti riflessi, dilatazione delle pupille ed anestesia della pelle (Falck, Röhrig, van Praag Albers). Orfila osservò anche contrazioni convulsive dei muscoli delle mascelle e degli arti; Albers vide anche trismo. Il cervello, almeno quella parte del cervello che presiede alla coscienza animale, sembra non soffrire che secondariamente per la crescente asfissia, giacchè i sensi funzionano bene fino all'ultimo momento. Sembra, invece, che siano colpiti principalmente il midollo oblungato ed il midollo spinale e che la delfinina uccida per paralisi di questi centri nervosi, la affezione de' quali spiega non solo la paralisi dei muscoli volontarii e l'anestesia della pelle, ma in ispecie anche i disturbi nella respirazione e la finale paralisi dei muscoli respiratorii, non che le variazioni nella frequenza e forza delle contrazioni cardiache. Dorn crede di aver dimostrato che almeno nelle rane la paralisi interessa dapprima gli arti e poi gli organi respiratorii, e che spetta meno ad una lesione dei nervi periferici, che alla lesa funzione di centri nervosi; se ad una rana si recide il nervo sciatico di un lato, è meno pronunciata che dall'altro. Dorn ritiene che non solo il midollo spinale, ma anche il cervello abbia parte alla paralisi del moto: sarebbe la base cerebrale che soffrirebbe dalla delfinina, non il cervello intero. — I tronchi de' nervi periferici non sono, però, risparmiati dalla delfinina: la loro eccitabilità diminuisce notevolmente e spesso si estingue del tutto, come dimostrarono Dorn e Weyland sperimentando sul nervo sciatico delle rane uccise con delfinina. I muscoli, invece, non ne vengono paralizzati: la loro irritabilità è conservata dopo morte ancora, e lo stadio dell'irritazione latente è dimostrato normale dalla corrente d'induzione, come nell'avvelenamento da veratrina, mentre, però, lo stadio dell'energia crescente del muscolo stimolato è ancora molto più prolungato che dopo la veratrina (dopo la

quale è più lungo del doppio in confronto del normale), e quindi l'accorciamento del muscolo è straordinariamente ritardato (WEYLAND e BUCHHEIM). Per questo WEYLAND credeva di ammettere che la delfinina spiegasse un'influenza deleteria sulla sostanza contrattile. FALCK e RÖHRIG credevano che la morte dipendesse direttamente da *paralisi del cuore*, ma questa opinione non si può così senz'altro sostenere. Nelle *rane*, almeno, nelle quali il cuore resta irritabile dopo la morte da delfinina e sovente continua a battere dopo abolita la respirazione, è evidente che l'asfissia da paralisi del midollo oblungato e dell'ivi esistente centro respiratorio, sia la causa principale della morte; nei mammiferi la paralisi del cuore sembra contemporanea, se non precedente quella della respirazione.

All'*autopsia* si trova iperemia delle meningi e del cervello, non che dei muscoli, anemia del midollo spinale (ALBERS e DORN); il sangue oscuro, un po' denso, ma quasi sempre liquido, e spesso in uno stato simile a quello che si osserva ne' cadaveri de' cholerosi (VAN PRAAG). FALCK trovò, inoltre, rossa e sparsa di ecchimosi la mucosa del retto e del colon discendente.

Applicata *esternamente*, la delfinina pura produce una viva iperemia ed infiammazione della *pelle* con abbondante distacco dell' epidermide e con un senso di calore e di prurito, e specialmente di *bruciore*, che supera quello prodotto dalla veratrina. Venendo poco a poco assorbita, agisce da qui anche sul sistema nervoso, ma lentamente; produce dopo la sua applicazione sulla pelle una salivazione ancora più abbondante che dopo presa internamente, perchè il suo assorbimento è più lento, e quindi la sua influenza sull'organismo dura più a lungo. Portata nel *naso*, produce violento *sternuto*, e nell'*occhio congiuntivite* acuta. Per *clistere* la delfinina in dose letale uccide ancor più presto che per *injezioni ipodermiche*. Nel più breve tempo e nella più piccola dose uccide la delfinina, se direttamente *injettata nelle vene*.

§ 646. — **Parte clinica.**

In *terapia* tanto i semi di stafisagria, quanto la delfinina quasi non si usano più.

I *semi di stafisagria* si prescrivevano *internamente* nell'*elmintiasi intestinale*, e da BAZIN assieme alla dulcamara nell'*eczema cronico*. — *Esternamente* i medesimi si usano ancora, ma solo da pochi, nella *scabbia*, dove ROBIN, VALENTINI e BOURGUIGNON ne fecero grandi lodi, ma contro la quale possono giovare al pari del veratro bianco e dei semi di sabadilla, infiammando la pelle, distaccando l'epidermide e quindi distruggendo i condotti dell'acaro, ma giammai uccidendo l'acaro medesimo o le sue uova che continuano a vivere in un' infusione di questi semi: è perciò un mezzo poco sicuro contro la scabbia (KÜCHENMEISTER). Del resto, SPENGLER nega loro completamente ogni vantaggio e HEBRA pure ne vide poco effetto. Più utili, ma non senza inconvenienti, sono nella *ftiriasi*. Oltreciò, i semi di stafisagria si raccomandarono anche nelle ma-

lattie cutanee: già Dioskorides li usava nella lebbra e Bazin li impiegò nuovamente anche per uso esterno nell'eczema cronico: ma non bisogna dimenticare che non sono senza pericolo, neppure se esternamente applicati.

La *delfinina* si tentò *internamente*, ma solo per breve tempo, nelle *neuralgie* da Turnbull, nelle *idropisie* come diuretico da Soubeiran, ne' casi di *esagerata irritabilità del midollo spinale* da Albers, e finalmente contro il *cardiopalmo* sì nervoso, come cagionato da vizii cardiaci (Werber); ma siccome non se ne videro effetti molto lusinghieri, si rinunziò presto ad usarla internamente.

Negli ultimi tempi van Praag pensò di raccomandare la delfinina anche come un *mezzo antipiretico:* ma abbassa veramente la temperatura soltanto avvelenando, e deprimendo la tanto utile reazione dell'organismo contro l'agente morbifico.

Esternamente fu usata e vantata efficace nelle *neuralgie* (Turnbull, Reil), nel *reumatismo* acuto e cronico (Turnbull, van Praag), e specialmente anche nelle malattie degli *orecchi* (Turnbull) e nel *dolore dei denti*, contro il quale la soluzione alcoolica si porta nel dente cariato stesso. Perfino contro le *paralisi* se ne volle avere vantaggio da Turnbull, ma invece è capace piuttosto essa medesima di produrre delle paralisi!

Dose. — I *semi di stafisagria* si prescrivevano *internamente* come antelmintico in infusione alla dose di 10-20 grm. per la colatura di 150 grm. *Esternamente* si usano in forma di polvere cospersoria, nella quale giovano ben poco, o per lozioni in forma di infusione o di decozione di 100-150 grm. sopra 500 grm. d'acqua, oppure polverizzate in forma di unguento alla dose di 3-5 grm. sopra 20 grm. di sugna.

La *delfinina* si diede *internamente* alla dose di $^1/_2$-1 centigrm. in pillole, tre-quattro volte al giorno (van Praag), oppure in soluzione alcoolica. — *Esternamente* si usa pure in soluzione alcoolica per frizioni alla dose di 1 grm. sopra 10-20 grm. di alcool, oppure per lozioni nella scabbia in forma di decozione di 20-30 grm. sopra 150-200 grm. di colatura, ovvero, finalmente, in unguento a $^1/_2$-1-2 grammi sopra 20 grm. di adipe nelle malattie croniche della pelle, ed a 5-8-10 grm. sopra 20 grm. di sugna nella scabbia.

§ 647. — **Parte farmaceutica.**

I semi di stafisagria provengono dal *Delphinium Staphysagria L.* e dal *Delphinium officinale Wenderoth* (*Ranunculaceæ*), piante crescenti nell'Europa meridionale.

I medesimi hanno la grandezza di lenticchie, la forma triangolare, e la superficie reticolata, sono schiacciati dalla parte dorsale, duri, rugosi, esternamente grigio-bruni, internamente giallognoli, di odore disaggradevole, debole, di sapore amaro acre-urente, un po' oleoso.

Contengono, secondo Brandes, stearina, amido, lignina, olio grasso, acqua, sali e come principio più importante la *delfinina*, secondo Couerbe

anche la *stafisaina* e fors'ancora un acido particolare detto *acido delfinico* (*Acidum delphinicum*); secondo DARDEL, contengono ancora la *stafisagrina* e la *stafisina,* che sarebbero due alcaloidi.

La *delfinina* (*Delphininum*), scoperta quasi contemporaneamente da BRANDES, LASSAIGNE e FENEULLE, si prepara nel miglior modo secondo il metodo di COUERBE, e si presenta come una polvere resiniforme amorfa, secondo BRANDES e COUERBE, ma cristallizzabile dalla soluzione alcoolica, secondo SCHWARTZKOPF in piccolissimi cristalli; è bianco-grigiastra, parzialmente volatile, di odore debole simile a quello di ambra grigia, di sapore amaro, di reazione alcalina, quasi insolubile in acqua, insolubile in ammoniaca caustica, solubile in alcool, etere ed olii grassi riscaldati; si fonde a 120°; cogli acidi cloridrico, solforico, nitrico, acetico ed ossalico dà sali neutri, difficilmente cristallizzabili, ma facilmente solubili in acqua, di sapore acre-amaro intensissimo; coll'acido tannico dà un precipitato grigio-bianco; trattato coll'acido solforico presenta un colore bruno-rosso alla luce traversa ed una tinta verdognola alla luce riflessa, ed ha la formola chimica: $NC_{27}H_{19}O_7$ (LÖWIG). — In medicina si usò tanto la delfinina pura, quanto il *nitrato di delfinina* (*Delphininum nitricum*), quest'ultimo anche in soluzione acquosa.

La *stafisaina* (*Staphysainum*), scoperta da COUERBE, è bianco-giallognola, non cristallizza ed ha un sapore molto acre; finora non si usò in medicina.

La *farmacia* possiede una *tintura di stafisagria* (*Tinctura Staphidisagriæ*), usata da BAZIN nell'eczema cronico internamente in dose crescente da 2-15 gocce, ed un *estratto di semi di stafisagria* (*Extractum seminum Staphidisagriæ*) usato da BAZIN internamente con parte uguale di estratto di dulcamara nell'eczema cronico alla dose di 30-50 centigrm. per volta, esternamente nella stessa malattia in forma di unguento, nella dose di 2-3 grm. sopra 20 grm. di adipe, di solito con $^1/_2$ — 1 grm. di ossido di zinco, al quale ultimo rimedio certamente spetta una buona parte dell'effetto di quell'unguento nell'eczema.

5.° *Rizoma o Radice di Elleboro nero.*

Rhizoma s. Radix Hellebori nigri s. Radix Melampodii.

§ 648. — **Parte fisiologica.**

I principii attivi dell'elleboro nero sono, secondo MARMÈ, due glicosidi, il più acre *elleboreino* ed il più narcotico *elleborino;* l'olio grasso di elleboro, ritenuto per velenoso da FENEULLE e CAPRON come pure da SCHROFF, è tollerato anche in grandi dosi. È giusta l'osservazione di SCHROFF, che l'elleboro nero è più ricco del principio narcotico, mentre il verde è più ricco di quello acre.

Preso *internamente*, il rizoma d'elleboro nero produce nelle dosi piccole vomito e diarrea con senso di bruciore all'epigastrio e tormini e dolori colici all'ipogastrio, senza far valere, però, la sua azione narcotica.

In dosi più grandi produce, oltre i segni di violenta irritazione flogistica delle vie digerenti, anche bruciore nelle fauci, salivazione, dolore fetro nello stomaco ed intestino, iperemesi e diarrea profusa, ricca di bile (SCHROFF, SCHABEL), sovente sanguigna, e oltreciò, fenomeni minacciosi da parte del cuore, della respirazione, dei reni, degli organi sessuali e del sistema nervoso. Il polso si rende dapprima frequente, poi piccolo e lento, la respirazione pure si rallenta, come sembra per paralisi de' muscoli respiratorii; la temperatura si abbassa e sudore freddo copre la pelle. I reni diventano sede di un'irritazione infiammatoria da dare albuminuria e perfino ematuria. L'utero pure si rende iperemico e talvolta vi ha metrorragia, e nelle gravide anche aborto. Riguardo al sistema nervoso, è interessante, anzitutto, il senso di torpore della lingua che facilmente si spinge fino alla completa anestesia e paralisi di quest'organo con risultante laloplegia. Oltreciò si osservano nei casi di avvelenamento cefalea, vertigine, lipotimia, rigidità de' muscoli della nuca, dilatazione delle pupille, delirii e convulsioni, sotto le quali può avvenire la morte.

All' autopsia degli avvelenati con elleboro nero, si trova infiammato lo stomaco e talvolta anche il tenue, ma mai il retto (SCHROFF contro ORFILA), i polmoni iperemici, il sangue nero liquido.

L'*elleboreino* preso *internamente*, secondo MARMÈ, produce salivazione, e da parte dello stomaco ed intestino nelle dosi più grandi inappetenza, nausea, vomito, dolori e catarro gastro-enterico acuto con diarrea, anche con tenesmo e con dejezioni sanguigne. Quanto più concentrata è la sua soluzione, tanto più spiccante è l'irritazione locale dell'elleboreino. Quanto più è allungata, tanto maggiore è il suo assorbimento e quindi tanto più intensa la sua azione generale, specialmente sul *cuore*. Esso viene assorbito in stato inalterato, perchè non viene influenzato dagli alcalini, nè dai varii fermenti animali. Assorbito nel sangue, esso accresce l'attività secernente de' *reni*, senza che si fosse potuto constatare la sua eliminazione colle orine, ed anche sugli *organi sessuali femminili* sembra agire eccitando ed irritando, producendo negli animali femminili costantemente iperemia forte della mucosa uterina con replezione straordinaria dei vasi dell' utero. — Quanto alla *respirazione*, questa in seguito all'influenza dell'elleboreino sul vago, viene accelerata dapprima, poi ritardata, ma dura più a lungo, nelle intossicazioni letali, dell'azione cardiaca, che prima si arresta. — Più importante è l'influenza sulla *circolazione:* il cuore dopo le piccole dosi ripetute offre un rallentamento delle sue contrazioni, ancora più presto che dopo la digitale, ed anche dopo dosi minori che non di questa; dosi più grandi accelerano ed indeboliscono il polso e spesso uccidono rapidamente per paralisi cardiaca. Dopo tagliati i nervi vaghi, l'elleboreino si comporta come la digitalina. La pressione del sangue viene dall'elleboreino accresciuta come dalla digitalina, tanto nelle dosi che accrescono, come in quelle che diminuiscono la frequenza delle contrazioni cardiache. Dopo le dosi tossiche arrestasi il cuore prima della respirazione. — La *temperatura* del corpo pare non ne venga alterata. — Quanto al *sistema nervoso* e *muscolare*, l'ellebo-

reino in dose tossica produce paralisi di lento sviluppo, impossibilità di tenere alzata la testa, tremori ed anche violente convulsioni (MARMÉ).

Esternamente applicato, non viene assorbito dalla *cute*, e non produce nemmeno fenomeni locali sulla medesima. All'incontro, portato su delle *mucose*, agisce irritando, e viene assorbito: la *congiuntiva* ne viene arrossata ed infiammata, tumefatta per edema, le pupille si contraggono, ma solo per azione riflessa; sulla mucosa *nasale* produce sternuto, ma meno forte che la veratrina. Anche le *membrane sierose*, il *tessuto sottocutaneo* ed il *retto* ne vengono irritate e l'assorbono.

Il più presto agisce per *injezioni nel sangue* stesso (MARMÈ), tanto che bastano 12 milligrm. per uccidere un gatto in venti minuti.

L'*elleborino* agisce già in piccole dosi energicamente sull'organismo animale, benchè fosse poco solubile in acqua. Preso *internamente* nella *bocca*, aumenta un po' la salivazione e desta un senso di bruciore e di acredine con diminuzione della sensibilità della lingua ne' luoghi di contatto; nello *stomaco* ed *intestino* produce più o meno grande irritazione della mucosa con aumento della secrezione, con vomito e diarrea e spesso con ecchimosi. La respirazione viene dapprincipio accelerata, poi rallentata; anche l'attività del cuore viene spesso rallentata. In tutto il sistema nervoso l'elleborino produce dapprima un certo grado di eccitamento con inquietudine generale, tensione aumentata di muscoli, contrazioni spastiche, ecc., ai quali fenomeni seguono presto quelli di grave depressione: incertezza dei movimenti, dilatazione delle pupille, diminuzione dell'irritabilità dei nervi periferici della pelle, insensibilità del nervo acustico, poi anestesia completa di tutti i nervi sensibili, sopore e coma profondo, e finalmente morte per paralisi dei grandi centri nervosi, specialmente del cervello e del midollo oblungato. Dopo la morte si trova forte iperemia dei centri nervosi, sopratutto delle meningi cerebrali e spinali, e talvolta perfino focolai apoplettici. MARMÉ attribuisce la paralisi e la morte alla forte iperemia del cervello e midollo oblungato, ma probabilmente, come per tutti i narcotici, il solo fatto dell'iperemia non è quello che uccide.

Esternamente applicato, l'elleborino irrita le *mucose* meno fortemente che l'elleboreino; specialmente portato sulla mucosa nasale non produce che un senso di leggero solletico e mite sternuto. Sulla *pelle* coperta da epidermide non spiega nessuna influenza.

Injettato a 32 $^1/_2$ centigrm. nelle *vene giugulari* di un coniglio, produsse generali convulsioni leggere, ma senza ogni narcosi; ebbero luogo dejezioni alvine ed emissioni dell'orina. L'azione del cuore si mostrò accelerata dopo la prima injezione, ma dopo la seconda e terza l'animale era sopito, avea chiusi gli occhi e non udiva; dopo poco tempo non reggeva la testa, la temperatura si fece fredda, il polso e la respirazione erano molto ritardati, i denti stridevano, le pupille erano immobili; dopo alcune scosse vive dei muscoli della nuca, del dorso e degli arti la respirazione cessò e l'animale sembrò morto. Aperto il torace, il cuore pulsava ancora, ed i polmoni trovaronsi fortemente injettati con piccoli stra-

vasi sanguigni. Anche un gatto morì per questa sostanza. L'azione velenosa è, dunque, constatata, ma è debole e tarda (MARMÉ).

Ambedue i detti glicosidi, l'elleboreino e l'elleborino, hanno, dunque, un'azione acre narcotica; l'elleboreino è più acre irritante, l'elleborino è più distintamente narcotico. L'elleboreino agisce più sul cuore, l'elleborino più sui centri nervosi, sul cervello e midollo spinale. Entrambi uniti costituiscono tutta l'azione fisiologica del rizoma di elleboro nero non soltanto, ma anche di quello verde, fetido ed orientale.

§ 649. — **Parte clinica.**

In terapia l'elleboro nero ha per qualche tempo sostituito l'elleboro orientale di HIPPOKRATES, che in mancanza di altro emetico e purgante drastico migliore era anticamente uno de' rimedii più importanti. Il suo uso *interno* si vantava una volta in ispecie:

1.° come specifico contro le *psicopatie* (mania, demenza, malinconia, ecc.), contro le *neuropatie di conducibilità* (ipocondriasi, isterismo, corea), non che contro l'*epilessia;* in alcune di queste malattie doveva spiegare una azione derivante come purgante drastico, ma in verità ha talvolta qualche effetto transitorio e più o meno apparente nella sua proprietà di rimedio nauseante ed irritante, che attira l'attenzione dell'ammalato al ventre e così lo distrae dalle sue fissazioni, ecc., però non giova in proposito più di altri nauseanti.

2.° Contro le *emorroidi,* il cui flusso può favorire davvero, e contro le quali poteva giovare come eccoprotico.

3.° Contro gli *elminti intestinali,* contro i quali riesce alquanto utile, ma non più di altri antelmintici meno pericolosi per l'uomo.

4.° Nell'*amenorrea* e *dismenorrea,* come emmenagogo, quasi l'uscita di un po' di sangue dalla vagina e dall'utero potesse supplire alla maturazione degli ovuli e quindi significare tanto quanto la vera mestruazione; neppure l'iperemia acuta delle ovaje farà maturare un ovulo, e l'elleboro promuovendola potrebbe al più produrre un'ooforite ed anche dar l'incentivo all'origine di una idropisia dei follicoli graafiani.

5.° Nelle *idropisie* specialmente con *torpore renale* come *diuretico,* benchè la sua azione diuretica sia molto dubbia, astrazione fatta da ciò che alcune idropisie non si giovano affatto di diuretici, ed altre perfino peggiorano direttamente sotto l'uso dei medesimi.

Con meno probabilità ancora di vantaggio apparente si usò inoltre:

6.° Nelle *intermittenti quartane,* ostinate, dove, però, la cessazione della febbre non vuol dire ancora curata la infezione da malaria;

7.° Nelle *dermopatie croniche,* contro le quali non giova nulla affatto;

8.° Nella *tumefazione delle glandole mesenteriche,* le quali quando sono ammalate, certamente non ubbidiscono all'elleboro, anzi piuttosto per l'irritazione intestinale si ingrossano maggiormente;

9.° Nelle *malattie di fegato con itterizia,* per favorire l'escrezione della bile;

10.° Contro la *paralisi della vescica*, ecc.

Oggigiorno l'elleboro nero in terapia non si usa più internamente se non da qualche medico della vecchia scuola che ne spera ancora effetti nelle psicopatie, o da qualche veterinario. Talvolta si impiega per provocare l'*aborto criminoso*, per cui può riuscire importante per il medico forense.

Esternamente si usa ancora qualche volta contro la scabbia, i pidocchi, le piattole e le dermopatie croniche, ma con non grande vantaggio; altre volte si impiegava perfino contro il dolore dei denti e la difficoltà d'udito! — Si sostiene pure che introdotto nella vagina di una gravida possa promuovere l'aborto e servire quindi anche in questo modo all'aborto criminoso.

L'*elleborino* non ha terapeuticamente parlando nessun valore, perchè se lo si volesse usare come narcotico, non si eviterebbe mai l'azione troppo irritante di esso sull'intestino. All'incontro, l'*elleboreino* si potrebbe tentare come surrogato della digitalina e della veratrina, là dove importerebbe agire sul cuore per diminuire la frequenza delle sue contrazioni, ma difficilmente giungerà a spodestare la digitale, i cui effetti sono più conosciuti o più sicuramente calcolabili.

DOSE. — *Internamente* in forma di polvere a 5-20-30 centigrm. per dose, come purgante a $^1/_2$-1 grm. in una volta, in infusione acquosa o vinosa a 3-5 grm. sopra 150-200 grm. di colatura. — *Esternamente* in unguento a 3-5 grm. sopra 20 grm. di adipe e per lozioni in decozione a 10-20 grm. sopra 200-300 grm. di colatura.

La *dose dell'elleboreino* non è ancora stabilita; secondo MARMÉ, la dose di 23-30 centigrm., data *internamente*, è letale per il gatto, mentre per il cane essa oscillava fra 36 milligrm. e 88 centigrm. Consiglierei dunque, se si volesse tentare l'elleboreino, di essere cauti e di non cominciare con più di un $^1/_2$-1 centigrm. per volta e di non spingerne la dose oltre i 3-5 centigrammi.

La *dose dell'elleborino* è ancora meno sicura; anche questo è più tollerato dal gatto che dal cane, perchè se il primo non moriva per 20-40 centigrm., l'ultimo ammalò gravemente per 7 centigrm. e morì per 24 centigrm., per cui volendolo tentare in terapia per l'uomo, non si dovrebbe cominciare con una dose superiore a 1-2 centigrammi.

§ 650. — Parte farmaceutica.

Il rizoma di elleboro nero proviene dall'*Helleborus niger L.* (*Ranunculaceæ*), è lungo 5-10 centim., grosso $^1/_2$-1 centim., cilindrico, anularmente articolato, longitudinalmente rigato, composto di parecchi rami orrizontali in parte tortuosi, fornito di molte radici, esternamente bruno-nerastro, internamente bianco-sporco o giallognolo, di odore nauseante, di sapore acre poco amaro se fresco, e dolciastro-acre-urente se secco; a contatto della mucosa nasale (e perciò polverizzandosi) produce

forte e ripetuto sternuto. L'infusione di elleboro nero dà coll'acido tannico, coll'acetato di piombo e coll'ossalato di potassa un precipitato bianco, e si tinge per percloruro ferrico in piccola quantità in bianco, e se fu adoprato in grande quantità, in verde. — Si badi bene che lo *Helleborus niger L.* è il μελαμπόδιον dei Greci, e non si deve confondere coll'*Helleborus officinalis Salisb.* ossia *H. orientalis Lam.*, che e lo ἐλλέβορος μέλας di HIPPOKRATES, di MORGAGNI, FERRARI e TOURNEFORT. — È curioso che la farmacopea greca porta come officinale lo *Helleborus niger L.* che, come si sostiene, non cresce in Grecia, mentre avrebbe potuto tenersi il suo *H. orientalis Lam*, sacro alla medicina greca per le tradizioni e le opere più antiche.

L'elleboro nero *contiene,* secondo FENEULLE e CAPRON, un olio etereo, un olio grasso acre, un principio amaro, qualche resina, cera, gomma, lignina, un sale d'ammoniaca, un acetato, gallato di potassa, gallato di calce, ed altri sali anorganici.

Sui *principii efficaci* degli ellebori si è parlato e scritto molto, ma per lungo tempo senza conclusione. Neppure le ricerche di BASTICK diedero un sicuro risultato, perchè l'*elleborino* da esso scoperto, e ritenuto per alcaloide azotato, non si è potuto come tale constatare dagli altri, e già si venne a considerarlo come una sostanza immaginaria. Quand'ecco MARMÉ esaminare di nuovo il rizoma di varii ellebori, del nero, verde e fetido, e constatare in parte la scoperta di BASTICK dell'elleborino, ma in parte rettificarla, dimostrando che esso è un glicoside velenoso e non contiene dell'azoto, che è uno dei principii attivi dell'elleboro, ma non il solo, e che l'altro principio attivo è l'elleboreino, un altro glicoside parimenti velenoso.

L'*elleborino* (*Helleborinum*) è un glicoside solubile in alcool ed etere, pochissimo in acqua, secondo MARMÈ colla formola $C_{72}H_{42}O_{12}$, e perciò trattato con calce e soda caustica non sviluppa ammoniaca, appunto perchè non contiene azoto; l'acido solforico lo tinge in rosso chiaro e specialmente se bollito con una lunga soluzione di cloruro di zinco, (MARMÉ), non in rosso-bruno, come diceva BASTICK; con acidi allungati, esso si compone, per dare zucchero ed *elleboresino* (*Helleboresinum*), che è un resinoide colla formola chimica $C_{60}H_{38}O_8$. — L'elleborino si prepara estraendo le radici sminuzzate con alcool bollente, levando questo colla distillazione, aggiungendo al residuo la quantità decupla di acqua bollente, e lasciando il tutto raffreddare in un vaso stretto, in cui si separa l'olio grasso nuotando sopra. Il liquido liberato dall'olio detto e poi filtrato, si evapora e si mette in un luogo freddo, dove presto si formano dei cristalli di sali di elleborino, i quali si raccolgono sul filtro, si lavano con un po' di acqua, si sciolgono in alcool assoluto e si purificano per più volte ripetuta cristallizzazione. La liscivia madre contenente ancora elleborino, si sbatte con etere, evaporando il quale, l'ultimo elleborino cristallizza, e poi si può procedere ancora alla separazione dell'elleboreino contenuto nella liscivia madre.

L'*elleboreino* (*Helleboreinum*) è un altro glicoside, secondo A. Husemann colla formola $C_{52}H_{44}O_{30}$, che bollito con acidi allungati, decomponendosi dà *elleboretino* (*Helleboretinum*), colla formola ($C_{28}H_{20}O_{6}$) e zucchero ($2C_{12}H_{12}O_{12}$); è dunque anch'esso privo di azoto, molto igroscopico, di sapore dolce-amaro; produce forte sternuto quando lo si polverizza; è solubile in acqua ed alcool allungato, difficilmente solubile in alcool assoluto, etere ed olii grassi; cristallizza dall'alcool assoluto in forma di cristalli verrucosi, viene precipitato dall'acqua per acido tannico, non dai sali metallici. Acido solforico concentrato scioglie i cristalli con colore bruno-giallo che all'aria passa in violetto e finalmente in bruno. — Si prepara digerendo le radici sminuzzate più volte al giorno in acqua, facendole poi bollire ed unendo poi questo liquido decantato con quello ottenuto per spressione dalle radici; si precipita con acetato di piombo, il liquido quasi scolorato per la precipitazione viene separato dal precipitato, si libera con acido solforico del piombo eccessivo, poi si condensa, si acidifica e vi si aggiunge del fosfo-molibdenato di soda quanto basta per esaurire la nuova precipitazione. Il precipitato si lava, ed umido ancora si decompone cautamente nel bagnomaria con carbonato di barite o di calce, e finalmente si estrae con alcool bollente di 85°. Il quale estratto, dopo levato per distillazione l'alcool e dopo asciugato il residuo sopra acido solforico, dà un corpo biancastro, semitrasparente, resinoso-fragile che, dopo polverizzato, appare completamente bianco. Sciolto in alcool assoluto bollente ed aggiuntovi, dopo raffreddato, dell'etere, esso dà un precipitato bianco a fiocchi, che ridisciolto in alcool bollente assoluto si rideposita in forma di palle in colore trasparente, le quali all'aria per assunzione d'acqua diventano opache. — Un altro metodo è quello di levare dall'estratto acquoso il piombo superfluo con fosfato di soda e di precipitare l'elleboreino poi con acido tannico, invece del fosfomolibdenato di soda; in quel modo si ottiene un precipitato di fiocchi bianchi che si ridisciolgono in alcool caldo, si precipitano per ossido di piombo recente e si purificano come sopra.

La *farmacia* possiede un *estratto di elleboro nero* (*Extractum Hellebori nigri*) che si prepara mediante estrazione con alcool ed acqua, e si dà a 20-30 centigrm. in pillole, oppure come aggiunta ad altre misture, e la *tintura di elleboro nero* (*Tinctura Hellebori nigri*) che si dà a 5-20 gocce.

L'*estratto di elleboro acquoso* (*Extractum Hellebori aquosum*) contiene specialmente elleboreino e solo poco elleborino, per cui si può tentare nelle malattie cardiache.

6. *Rizoma o Radice di Elleboro verde.*

Rhizoma s. Radix ellebori viridis.

§ 651.

Agisce in generale qualitativamente come la radice di elleboro nero, ma è più forte di questa. I principii attivi della radice di elleboro verde sono come nel nero i due glicosidi scoperti da MARMÉ, l'*elleboreino* e l'*elleborino,* i quali nell'elleboro verde si trovano in maggiore quantità che in quello nero. Oltreciò l'elleborino dell'elleboro verde spiega secondo MARMÉ un'azione più violenta che quello del nero.

Usato *internamente,* nelle piccole dosi l'elleboro verde agisce come un acre drastico, senza lasciar manifestarsi alcuna proprietà narcotica: il senso di bruciore nelle fauci e, più ancora, nello stomaco, le vomiturizioni, il vomito, i tormini, i dolori colici e la diarrea (più sicura dopo il verde che dopo il nero) costituiscono i fenomeni principali, ai quali si associa la diminuzione della frequenza del polso, dovuta all'azione deprimente dell'elleboro verde sul cuore, che è molto più grande di quella dell'elleboro nero, e si può spingere fino alla sincope. L'aumento della diuresi che alcuni attribuiscono alle piccole dosi di elleboro verde, non è finora ben constatato; più sicura è la sua azione emmenagoga ed abortiva. — Nelle dosi maggiori produce, oltre i fenomeni fin qui notati, ancora quelli spettanti alla sua azione narcotica: obesità della testa, cefalea, vertigine e finalmente sopore e morte per cessazione della respirazione, e per paralisi del cuore. Nel cadavere si può trovare la gastroenterite ulcerativa (MARMÉ).

Esternamente applicato, agisce come un acre irritante; portato sulla mucosa nasale, produce energico e ripetuto sternuto; applicato sulla cute, laurende iperemica e la infiamma.

In *terapia* l'elleboro verde si usa ora come surrogato dell'*elleboro orientale* tanto celebrato anticamente, al quale somiglia nell'azione più di quanto gli somiglia l'elleboro nero, per cui oggi è caduto in disuso piuttosto quest'ultimo. Del resto, anche l'elleboro verde non merita di figurare fra i farmaci moderni, giacchè, come POSNER disse giustamente, non si ha bisogno di esso come drastico, possedendo in proposito dei rimedii migliori, e come narcotico non serve, perchè spiega questa influenza solo nelle dosi tossiche. Intanto, si raccomanda e si usa ancora specialmente: 1.° nelle *psicopatie*, dove, senza dubbio, agisce per la sua ricchezza in elleborina, che è specialmente narcotica. Si è usato altre volte ancora: 2.° come *purgante nelle neuropatie;* 3.° come *diuretico nelle idropisie* e 4.° come *emmenagogo nell'amenorrea e dismenorrea.* — *Esternamente* lo si impiega ancora qualche volta negli unguenti contro la *scabbia* e contro i *pidocchi* e le *piattole;* si usava, oltreciò, anche per polveri cospersorie allo scopo di *produrre suppurazione,* e di mantenere attivi i fortunatamente dimenticati fonticoli (COLUMELLA), e finalmente come mezzo *sternutatorio.*

Dose. — *Internamente* si davano 2-10-25 centigrm. per dose, tre-quattro volte al giorno in forma di polvere; nella decozione si prescrivevano 2-5 grm. sopra una colatura di 150 grm. — *Esternamente* in unguento a 2-3 grm. sopra 20 grm. di adipe, ed in decozione per lozioni a 5-10 grm. sopra 200 grm. di colatura.

Proviene dall' *Helleborus viridis* (*Ranunculaceæ*), ed è un rizoma ricco di radici, in sopra ramoso, lungo 7-8 centim., grosso 6-8 millim.; i suoi rami sono lunghi 2-4 centim., ascendenti, cilindrici, le radici sono folte, fragili, abbastanza lunghe, larghe fino a 6-7 millim. Tutto il rizoma e le sue radici sono esternamente di colore bruno-nero, internamente bianco-brunognolo o bianco-giallastro; il sapore è molto amaro ed urente. Contiene un olio etereo, un olio grasso innocuo, ed i due glicosidi di Marmé, l' elleboreino e l' elleborino (Vedi il § 650). Era nell'elleboro verde che Bastick scoprì l' elleborino, che col nome di *elleborina* si credeva essere un alcaloide cristallizzabile contenente anche azoto.

La *farmacia* possiede 1.° un *estratto di elleboro verde* (*Extractum Hellebori viridis*), che si prepara digerendo per più giorni 1 p. del rizoma in proposito con 2 p. di alcool rettificato e spremendolo; digerendo poi separatamente il residuo per 24 ore con 1 p. di alcool ed 1 p. di acqua e spremendolo di nuovo, e mescolando infine i due liquidi ed evaporandoli alla consistenza di un estratto denso. È bruno-oscuro, incompletamente solubile nell'acqua e si dà in pillole o come aggiunta di misture a 2-10 centigrm. per volta, e tre-quattro volte al giorno; — 2.° la *tintura di elleboro verde* (*Tinctura Hellebori viridis*), che si prepara macerando 5 p. del rizoma con 24 p. di alcool, e si dava a 10-20 gocce tre-quattro volte al giorno come emmenagogo e come diuretico (Posner).

7. *Rizoma di Veratro bianco o Radice di Elleboro bianco.*

Rhizoma Veratri albi s. Radix Hellebori albi.

§ 652. **Parte fisiologica e tossicologica.**

Il principio efficace conosciuto del rizoma di veratro bianco è la *veratrina*, alla quale spetta in ogni caso la parte principale e caratteristica dell' azione del veratro; sembra, inoltre, che anche l'altro alcaloide che vi si è trovato, la *jervina*, la quale si crede di azione simile a quella della veratrina, abbia una buona parte all'effetto complesso di questo rizoma. È perciò che premettiamo lo studio dell'azione della veratrina all'esposizione di quella del veratro.

Negli effetti della *veratrina pura* bisogna distinguere sopratutto la sua *azione locale acre irritante*, e quella *generale narcotica*.

Presa *internamente*, la veratrina produce nelle piccole dosi un senso di grattamento e di bruciore nelle fauci con costante aumento della *secrezione di saliva*, effetto che si ha anche portando minime quantità di

veratrina a contatto soltanto della *lingua*. Arrivata nello *stomaco* ed *intestino*, produce dolore all'epigastrio, nausea, vomiturizioni e vomito, talvolta iperemesi ed anche ematemesi, nelle piccole dosi spesso con stitichezza (FORCKE), nelle dosi maggiori regolarmente con più o meno profusa diarrea, secondo ESCHE talvolta sanguigna, sempre mucosa.

Non ostante questi violenti sintomi gastro-enterici, che altre volte si credevano costantemente dipendenti da una forte irritazione flogistica dello stomaco ed intestino, ma i quali si osservano costantemente anche dopo la injezione della veratrina nelle vene o nel tessuto sotto-cutaneo, FORCKE, VAN PRAAG, SCHROFF e RITTER non trovarono la menoma traccia di una gastro-enterite. Ma se questi fenomeni perciò si devono giudicare dipendenti da ben altra causa che da flogosi, non crediamo ancora che si possa senz' altro negare per tutti i casi la possibilità del reperto di una gastrite e specialmente di un'enterite acuta, giacchè MAGENDIE ed ANDRAL trovarono anche dopo l'injezione della veratrina nelle vene giugulari, all'autopsia, lo stomaco injettato ed il colon e retto distintamente infiammato con molto muco ed estese ecchimosi; ed anche ESCHE vide l'intestino rosso per iperemia di vario grado nelle diverse anse, benchè non avesse potuto constatare i segni di un vero processo flogistico. Certamente, però, se non vi ha, nella maggior parte di casi almeno, una flogosi avanzata, non è possibile spiegare senza un'irritazione locale e senza flussione ed afidrosi le evacuazioni diarroiche sierose ed abbondanti, nè senza essudazione le scariche ricche di muco tenace e gelatinoso e talvolta perfino sanguinolento che vide ESCHE dopo la veratrina; e finalmente ci sembra naturale che la veratrina che infiamma la mucosa nasale e perfino la pelle protetta da epidermide, debba *nelle dosi maggiori* che non entrano subito per intiero nel sangue, infiammare anche la mucosa gastro-enterica, quando viene su essa direttamente applicata. Nè basta l'objezione, che anche l'injezione sottocutanea od intravenosa produce vomito e diarrea: questa può essere in parte effetto di un'azione sul sistema nervoso, ma può essere anche conseguenza di una irritazione locale per la eliminazione della veratrina injettata, mediante la mucosa gastro-enterica. — Anche l'aumento e rinforzamento delle contrazioni dell'intestino, sostenuto da GEBHARD, FAIVRE e LEBLANC, è negato da VAN PRAAG, ma probabilmente quelli e questo hanno ragione secondo la diversa dose impiegata, la quale, se è piccola, viene assorbita completamente e presto nel sangue, e, se è più grande, spiega anche maggiore azione locale.

Quanto alla *circolazione*, l'attività del cuore viene in principio alquanto eccitata, ma poi viene considerevolmente depressa, i battiti del cuore e corrispondentemente i polsi si fanno meno frequenti, più deboli e sempre più aritmici ed intermittenti (LICHTENBERG, FRÖHLICH, CLARUS, ARAN, VAN PRAAG, BARDSLEY), talvolta col senso subbiettivo di molesto cardiopalmo (TROUSSEAU). LEUBUSCHER non notò il precedente aumento di frequenza del polso, ma, secondo BEZOLD e HIRT, il medesimo non manca dopo le dosi minori, mentre le dosi grandi producono subito da principio una diminuzione della frequenza delle contrazioni cardiache che progredisce

fino alla paralisi completa del cuore. L'arresto del cuore negli avvelenamenti letali avviene durante la diastole. Il cuore stesso, secondo Kölliker, dopo paralizzato dalla veratrina, ha perduto la sua irritabilità, e soccombe alla rigidità cadaverica, dal che si può conchiudere all'influenza del veleno sul muscolo cardiaco medesimo.

L'azione della veratrina sulla frequenza delle contrazioni cardiache, che prima viene aumentata e poi diminuita, fino alla cessazione completa delle medesime, è effetto in parte del modo di comportarsi del pneumogastrico, le cui terminazioni intracardiache vengono (assieme al muscolo cardiaco ed ai centri nervosi intracardiaci) paralizzate, ed in parte dell'azione sul centro vasomotorio, che pare viene dapprima eccitato dalla veratrina e poi paralizzato. — La *pressione del sangue* diminuisce coi vaghi intatti, mentre coi vaghi recisi dapprima aumenta e poi diminuisce.

La *respirazione* si comporta in modo simile: da più frequente che si fa dapprima, si rende più rara e più profonda, finalmente anche più superficiale e più stentata (Esche). Le piccole dosi non spiegano un'influenza distinta sui movimenti respiratorii; quelle molto grandi la possono arrestare completamente (van Praag), e veramente la morte degli avvelenati sembra avvenire più per asfissia che per sincope. L'azione sulla respirazione è dovuta a ciò, che la veratrina nelle piccole dosi irrita le terminazioni sensibili dei vaghi nei polmoni, e diminuisce l'azione del centro respiratorio nel midollo allungato, mentre nelle dosi grandi paralizza anche le terminazioni polmonari dei vaghi.

Quanto alla *temperatura* del corpo, dopo le piccole dosi gli ammalati possono avere anche la sensazione subbjettiva di cresciuto calore, senza che il termometro constati un aumento objettivo della temperatura; altre volte, però, (e specialmente se vecchi, ipocondriaci, isterici, cachettici, scrofolosi, ecc.) essi medesimi accusano il senso di freddo glaciale agli arti. Qualche volta forse le piccole dosi di veratrina promuovono anche un transitorio aumento della temperatura (Forcke) ed un aumento effettivo della diaforesi (Forcke, Gebhard, Piedagnel, Delondre) Ma dopo le dosi maggiori che spiegano un'azione avvelenante, la temperatura diminuisce obbjettivamente, e la pelle non di rado si copre di sudore freddo e vischioso, sudore paralitico (Clarus, Lichtenberg, Fröhlich).

La *diuresi* non viene manifestamente accresciuta dalla veratrina; l'aumento di essa, sostenuto da Turnbull, Ebers, Gebhard e Gebhort, in ogni caso non è considerevole, come risulta dalle osservazioni di van Praag, Forcke, Clarus e Schroff.

Quanto alle *altre secrezioni*, le medesime si sono vedute spesso accresciute dopo l'uso della veratrina. Oltre la già menzionata *costante salivazione*, vi ha talvolta un aumento della *lagrimazione* e della *secrezione nasale*, anche senza che la veratrina fosse venuta a contatto della congiuntiva o della mucosa del naso. La pretesa azione *colagoga*, all'incontro, da Sachs attribuita alla veratrina, è ancora meno constatata di quella diuretica. Gebhort ritiene la veratrina anche per un mezzo *emmenagogo*.

Di grande importanza è, inoltre, l'azione della veratrina sul *sistema nervoso* e *muscolare* in genere. Si ascriveva una volta alla veratrina un'influenza particolare sul sistema nervoso vegetativo: ma ricerche più diligenti confutarono quell'ipotesi.

Le nozioni più dettagliate in proposito sono dovute a Kölliker, secondo il quale la veratrina non ha nessuna influenza sui *nervi motorii*, e forse non ne ha neppure sul cervello (la sonnolenza osservata da Kocher ne' casi d'avvelenamento arrivati al collasso, può essere dipesa dall'asfissia). All'invece, i *nervi sensitivi* ne sembrano venir alquanto depressi, perchè gli animali avvelenati percepiscono assai poco gli stimoli applicati sulla pelle. Koher osservò in qualche singolo caso anche una notevole *diminuzione dell'udito*, Bezold, però sostiene che anche i nervi motorii vengono paralizzati prontamente e completamente in senso centripeto, ed anche, secondo Böhm e Fick, viene dapprima accresciuta la eccitabilità delle ultime terminazioni nervee, e poi spenta, cominciando la paralisi sempre dagli apparecchi terminali. La maggoire influenza è spiegata dalla veratrina sul midollo oblungato e spinale, non che sui muscoli volontarii. Il *midollo oblungato* ed il *midollo spinale* vengono dalla veratrina in principio eccitati, ed in questo modo nasce il tetano i cui attacchi esordiscono o spontaneamente o dopo stimolazione de' nervi sensibili, e cessato il quale la motilità riflessa s'indebolisce rapidamente per estinguersi presto del tutto, mentre la conducibilità nervea nella sostanza bianca ne sembra sol poco alterata. In ogni caso, però, la paralisi del midollo oblungato è constatata, mentre è molto dubbia, anzi inverosimile quella del cervello. Prèvost che considera la veratrina come un puro veleno muscolare, nega alla medesima ogni influenza anche sul midollo spinale.

I *muscoli volontarii* vengono assai prontamente paralizzati dalla veratrina, e perdono prestissimo la loro irritabilità, la quale due-tre ore dopo la morte è regolarmente spenta del tutto, e nella quarta ora suole subentrare la rigidità cadaverica. Kölliker dichiara esplicitamente che la veratrina agisce direttamente sulle *fibre muscolari striate*, e come già abbiamo detto sopra, nel modo istesso paralizzerebbe la respirazione ed il cuore. Anche secondo Bezold e Weyland la veratrina spiega un'influenza deleteria sulla sostanza contrattile, ma senza gravemente alterarla. Alle stesse conclusioni pervenne Guttmann, il quale nota, oltre la rapida estinzione dell'eccitabilità elettrica dei muscoli paralizzati ed oltre la pronta rigidità cadaverica, anche la reazione acida e l'intorbidamento pronto della fibra muscolare, la quale alterazione si osserva già due-tre e, talvolta, perfino un'ora dopo la morte. A ciò si aggiunge ancora che un muscolo immerso in una soluzione di acetato di veratrina perde entro meno di due ore completamente la sua irritabilità, ciò che, secondo Kölliker (il quale, però, qui è contradetto da Guttmann) non avverrebbe coi nervi periferici, ma solo col midollo oblungato e spinale. Secondo la scoperta di Prévost, confermata anche dalle sperienze di Bezold e Hirt non che da quelle fatte da Weyland sotto la guida di Buchheim, i muscoli avvelenati con veratrina, in principio, vale a dire prima del-

l'estinzione della loro eccitabilità, presentano il fenomeno interessante che applicando a loro la corrente elettrica, la loro contrazione non cessa subito colla cessata corrente, ma dura un po' anche dopo cessata la medesima; i muscoli, cioè, non rispondono ad un breve e semplice toccamento dei reofori d'induzione con una semplice contrazione, ma con un tetano di più o meno lunga durata, che in ogni caso oltrepassa la durata del contatto dei reofori, e durante la quale contrazione tetanica il muscolo sviluppa più calore che nello stato normale (Böhm e Fick). Questo interessante fenomeno si osserva più distinto dopo le dosi mediche, anzichè dopo quelle troppo grandi, ed ha luogo anche dopo previamente paralizzate le terminazioni nervee (Prévost).

Da questi fatti importanti risulta anche, che *la morte subentrante per asfissia*, in seguito alla sospensione della respirazione e della circolazione, ha per principali cause la *paralisi del midollo oblungato* (secondo Hirt, dei *centri automatici della respirazione*), la paralisi dei *muscoli respiratorii*, e, finalmente, anche la paralisi del *muscolo cardiaco*. Notisi, però, che il cuore, secondo Guttmann, è l'ultimo dei muscoli striati che viene paralizzato, e talvolta continua a contrarsi debolmente ancora, mentre tutti gli altri muscoli sono morti da non reagire alla più forte corrente elettrica. Secondo Hirt, la veratrina (a centri illesi) agisce eccitando sul vago, mentre sul muscolo del cuore agirebbe dapprima eccitando e poi deprimendo: l'eccitamento del vago, antagonistico a quello del muscolo cardiaco, prevarrebbe, però, subito in principio, onde si avrebbe presto l'effetto deprimente (?) sull'attività del cuore, con la *pronta diminuzione della pressione sanguigna* (?), diminuendo la quale l'azione cardiaca verrebbe transitoriamente accelerata dapprima, per prontamente rallentarsi dopo.

Gli spasmi tetanici furono osservati molto costantemente anche da Magendie, Andral, van Praag, Faivre e Leblanc, onde riesce sorprendente, che Schroff non li ha mai veduti. Del resto, in altri casi vi hanno anche distinte convulsioni cloniche, che van Praag vide seguire dopo gli spasmi tetanici, e precedere la paralisi. Queste furono pure vedute da Esche, Gebhard, Ebers, e Schroff. Da Florent Cunier furono registrate delle brevi contrazioni spastiche simili alle scosse elettriche, da Esche costrizioni spastiche della faringe, da Faivre e Leblanc trismo violento, ecc. — Molti perciò hanno creduto di paragonare la veratrina alla stricnina e di dichiararla simile ne' suoi effetti a questa; ma essa ne differisce essenzialmente, perchè diminuisce la sensibilità ed impressionabilità dei nervi cutanei, e quindi non accresce la attività riflessa, anzi, presto dopo gli spasmi tetanici, paralizza completamente i muscoli volontarii.

Applicata *esternamente sulla pelle protetta dall'epidermide*, la veratrina spiega in ispecie la sua *azione locale, acre irritante*, ma viene *pure assorbita nel sangue*, e quindi può agire sopratutto sul cuore e sulla respirazione, come pure sul sistema nervoso, nel modo sopraesposto, benchè molto più debolmente a causa del lento e tardo assorbimento.

In piccola quantità la veratrina in soluzione od in unguento, non produce nessun fenomeno locale notevole, bènchè spieghi qualche azione deprimente sui nervi sensibili della parte; ma se la dose oltrepassa una certa misura, allora la pelle nella località rispettiva si riscalda dopo qualche tempo (vale a dire dopo passata la veratrina per la epidermide che in ogni caso ostacola la sua penetrazione), e diventa sede di una sensazione particolare di *prurito* o di *formicolìo*, o qualche volta si sviluppa un *esantema* simile alla roseola, alla varicella o, come *io* osservai più spesso, all'eczema rosso od all'eczema impetiginoso; dopo dosi troppo grandi la pelle si può infiammare anche fino agli strati più profondi del corion (VAN PRAAG, TURNBULL, FORCKE). Secondo TURNBULL qualche volta il senso di prurito e formicolìo si diffonde poco a poco per tutta la superficie del corpo, la pelle diventa iperestesica per la corrente elettrica, ed in alcuni casi si manifestano contrazioni cloniche involontarie ne' muscoli della bocca e delle palpebre. Dall'applicazione sull'epigastrio EBERS vide risultare fenomeni spinali, specialmente dolori considerevoli ne' nervi del torace e dell'addome, senso di stiracchiamento lungo l'intiero midollo spinale, ansia, vomito e dispnea straordinaria. Anche VAN PRAAG osservò dopo l'uso esterno della veratrina tutti i fenomeni gastro-enterici come dopo l'uso interno. Bisogna, però, riflettere che la cura inglese della scabbia coll'unguento di veratrina non produce mai fenomeni generali, come osserva CLARUS: per cui si vogliono dosi un po' più grandi, perchè dalla pelle integra agiscano davvero sul generale.

Applicata sulla *pelle privata dell'epidermide* come sulle piaghe di vescicanti, ecc., la veratrina produce dapprima un più o meno *forte dolore* ed una più o meno *viva infiammazione;* seguono poi tutti i *fenomeni deprimenti* che la veratrina suole produrre nei nervi sensitivi, non che (dopo le dosi più grandi) i fenomeni generali, cioè quelli spinali, gastro-enterici, cardiaci respiratorii, i quali ad epidermide levata si sviluppano più presto e con maggior intensità che dopo l'applicazione sulla pelle ad epidermide integra (VAN PRAAG). Lo stesso vale della sua applicazione su *ferite* recenti, mentre è più tarda e meno costante la sua azione dietro l'applicazione su *piaghe vecchie* suppuranti.

Più potentemente ancora agisce la veratrina, se *inoculata* od *injettata sotto la pelle* od *injettata nelle vene;* abbiamo detto già sopra, che la injezione ipodermica, come fu praticata da MAGENDIE ed ANDRAL, produce nel modo più pronto i più intensi fenomeni da parte delle vie digerenti, della circolazione e respirazione, non che del midollo spinale.

Applicata sulla *congiuntiva*, la veratrina produce sopratutto anche in piccolissima quantità una abbondantissima lagrimazione e dopo le dosi più forti una più o meno grave congiuntivite, talvolta anche cheratite, ecc. Applicata sulla *mucosa nasale*, risveglia anche in tenuissima dose un *violentissimo e ripetuto sternuto* come fenomeno riflesso dell'irritazione de' nervi del naso, e cagiona un forte catarro acuto che è di solito di lunga durata, per i quali effetti si differenzia molto esattamente dalla colchicina che non produce sternuto. Si noti ancora che lo sternuto prodotto dalla veratrina è così violento da produrre spesso forte epistassi

e da faticare per la violenza delle scosse il cervello e tutto il sistema nervoso, come DELONDRE osservò sopra di sè medesimo.

La veratrina viene *assorbita* dalla mucosa gastro-enterica, dalle pleure, dalla tunica vaginale (MAGENDIE), dal connettivo sottocutaneo (in soluzioni acidulate) ed anche dalla pelle, come dicemmo sopra.

Quanto alla *prontezza dell'assorbimento* della veratrina per le varie vie, risulta dalle sperienze di VAN PRAAG, che la veratrina agisce nel modo più pronto se injettata nelle vene, dalle quali si diffonde rapidamente in tutto il sangue, e, oltreciò, viene assorbita con speciale rapidità dallo stomaco, meno presto dal retto, meno ancora dalla pelle denudata e dalle ferite, e colla maggiore lentezza dalla pelle integra.

Eliminata viene la veratrina certamente dai *reni*, potendosi constatare nelle orine (PRÉVOST, DRAGENDORFF e MASING), ma forse anche dalla mucosa gastro-enterica, se fu injettata nel sangue od applicata esternamente.

L'azione del *rizoma di veratro bianco* differisce alquanto da quella della veratrina. È importante si sappia che il rizoma solo è molto più debole delle radici sole, ciò che dipende dal fatto, che la veratrina è contenuta prevalentemente, e forse esclusivamente, nella *sostanza corticale delle radici*, le quali perciò sono assai più velenose del rizoma solo. SCHROFF anzi dubita, che se ne trovi anche in quest'ultimo, perchè nelle dosi tossiche produce paralisi dell'attività riflessa, ma non produce i caratteristici crampi muscolari della veratrina.

Preso *internamente*, il rizoma di veratro bianco accresce nelle piccole dosi la secrezione delle glandole salivari, delle glandole mucipare dei reni, della pelle, dell'utero (GREDING, PEREIRA). Nelle dosi maggiori produce, oltre la salivazione, un pronto e sicuro vomito e più o meno forte diarrea, spesso sanguinolenta, con tormini, dolori colici e tenesmo, (SCHABEL), ai quali fenomeni si associano sempre i sintomi nervosi, cardiaci e respiratorii caratteristici della veratrina. In dosi ancora più grandi il rizoma di veratro produce, secondo SCHABER, vera gastro-enterite acuta, spesso di grande intensità, seguita più o meno presto da grave dispnea, che si spinge sovente fino al senso di soffocazione, da un polso piccolissimo e debolissimo da non palparsi neppure per la paralisi subentrante del cuore, da tremori muscolari generali e convulsioni cloniche o tetaniche, da lapoplegia e forse anche vera afonia, da amaurosi e da anestesia generale, sotto i quali fenomeni avviene la morte a chiudere la scena dell'avvelenamento.

Alcuni credono che una gran parte di questi sintomi dipenda dalla irritazione violentissima dello stomaco ed intestino, e che di veratrina si assorba sol poco in questa circostanza, perchè emetici somministrati a tempo dissipano presto i fenomeni d'intossicazione. Ma questa ragione non vale di certo ad escludere il riassorbimento di veratrina, quando il rizoma non è privato delle radici: essa dimostra solo che il medesimo avviene lentamente, e che il veratro contiene altre sostanze ancora che ir-

ritano. In ogni caso è notevole che il rizoma di veratro bianco produce una irritazione locale molto più violenta, una vera flogosi acutissima dello stomaco ed intestino, come non la produce la veratrina pura, e non è ancora completamente dimostrato, a quale de' suoi componenti sia dovuta questa differenza nell'azione del rizoma.

Esternamente applicato il rizoma di veratro bianco infiamma la cute e produce una forte essudazione sottocutanea e sottoepidermoidale, nel quale modo può servire ad allontanare meccanicamente l'acaro della scabbia e le sue uova (Clarus), senza uccidere nè queste, nè quello, giacchè in un'infusione di veratro bianco di quattro grammi incirca l'acaro vive oltre ventiquattr'ore (Hertwig). — Agisce anche sul naso e sulle altre mucose similmente alla veratrina; Schabel vide morire un gatto dopo avergli introdotto meno di 20 centigram. nel naso.

Quanto alla *terapia dell'avvelenamento da veratro bianco*, e da *veratrina*, si raccomandano sopratutto gli emetici ed i purgativi, ma i medesimi in molti casi sono superflui e talvolta addirittura condannabili, perchè l'ammalato già per il veratro vomita e va di corpo straordinariamente: piuttosto potrebbe servire l'antlia gastrica là dove minacciasse paralisi dello stomaco. Come antidoti chimici si encomiano l'*acido tannico assieme ad acido cloridrico*, perchè il primo da solo non mostra molta affinità alla veratrina, ma ne presenta una maggiore, alla presenza del secondo (Schneider). Oltreciò, si stima l'*acqua jodata*, ma non è molto vantaggiosa. Secondo Kocher, sarebbe utilissimo negli avvelenamenti da veratrina o da veratro il *liquore anisato d'ammonio*, dato da lui a 10-15 gocce, col che si ottenne rapidamente la cessazione del vomito. Reiche commendò allo stesso scopo il *caffè nero con succo di limone*. — Più importante sarà nell'avvelenamento da veratro la *cura sintomatica* della gastro-enterite acuta, e quindi si renderanno necessarii dopo il vomito e la diarrea, l'oppio, la morfina, ed altri narcotici, come nell'intossicazione da veratrina sta in prima linea la cura dei fenomeni di depressione nervosa, per mezzo dei *diversi eccitanti*, e quindi specialmente l'uso del caffè, del vino, ecc. — Nell'*avvelenamento per il naso* (in tabacco da naso) si vanta l'injezione di acido tannico con dell'acido cloridrico, oppure di acqua jodata nel naso, ma è di dubbio effetto.

§ 653. — **Parte clinica.**

La veratrina si è adoprata molto spesso internamente ed esternamente per le sue tre proprietà principali, di irritare le vie digerenti, di deprimere l'attività del cuore e della respirazione, e di diminuire l'irritabilità de'muscoli e l'eccitabilità de'nervi sensitivi. Con quest'ultima indicazione io stesso l'ho trovata parecchie volte utile, ma sempre soltanto adoprandola esternamente; l'uso interno di essa mi pare in generale più pericoloso e per i molti inconvenienti secondarii più nocivo, che realmente utile, per cui io ne faccio regolarmente astrazione.

Intanto l'uso interno della veratrina fu da altri molto encomiato; ma

siccome esige per il pericolo di facile collasso continua ed attenta sorveglianza dell'infermo, come nella pratica privata è sovente difficile od impossibile, è rimasto più o meno limitato agli ospedali, dove vi si ricorre abbastanza frequentemente, benchè con dubbio vantaggio nelle seguenti malattie:

1.º A scopo *antipiretico* nelle *malattie acute con febbre elevata*, nelle quali tanto la temperatura quanto la frequenza de' polsi vengono spesso rapidamente abbassate (WERBER), per ritornare di solito dopo qualche tempo all'altezza primiera: se ciò si vuole considerare come un effetto antipiretico, bisogna non dimenticare, che la depressione della temperatura e della frequenza dei polsi è conseguenza dell'*avvelenamento*, tanto è vero che eccedendo alquanto la dose od incontrandosi un organismo più sensibile, si ha facilmente tale depressione che si arriva fino al *collasso*. Noi già in altra occasione, parlando degli antitermici (Vol. II), abbiamo detto, che finchè un antipiretico è tale *solo sintomaticamente*, senza agire anche contro la causa pirogena, contro il microbio produttore della malattia, contro il quale la febbre è reazione salutare dell'organismo, l'antipiresi a questo prezzo ottenuta, è più dannosa che utile. Speciale vantaggio si doveva ricavare dalla veratrina:

a. Nel *reumatismo acuto delle articolazioni, dei muscoli*, ecc. (PIÉDAGNEL, TROUSSEAU, FABRE, BOUCHUT, ARAN, ALIÈS, LÉON, ROSTAN, HÄSER, BAMBERGER, e HASSE e RITTER); ne' quali casi, però, nè CLARUS nè *io* ne vedemmo favorevoli effetti, per cui non comprendo come lo stesso TROUSSEAU ed anche HASSE abbiano potuto dire che colla veratrina si trionfa di solito entro una settimana de' reumatismi più acuti terminando la febbre e diminuendo o cessando i dolori articolari. Ogni reumatismo può decorrere spontaneamente entro otto giorni, purchè dopo le prime non colpisca successivamente altre giunture ed organi. Certo non si prevengono colla veratrina le complicazioni cardiache, le quali, dove già avverate, secondo HASSE, si dissiperebbero talvolta rapidamente sotto l'uso della veratrina: ma non di rado nella poliartrite acuta le pericarditi vengono e finiscono di nuovo subito, e ciò vale anche per certe endocarditi, prescindendo dal fatto che precisamente nel reumatismo acuto si sentono spesso rumori valvolari transitorii, che da medici non troppo cauti vengono volontieri attribuiti ad una endocardite non esistente. Registriamo quindi semplicemente l'asserzione di RITTER, che pubblicò gli sperimenti di HASSE, che colla veratrina finirono in 6-10 giorni i casi di reumatismo acuto, che senza essa avrebbero durato tre settimane! Lo sapeva RITTER davvero che quei suoi casi senza la veratrina avrebbero durato tanto?

b. Nella *pneumonite*, che era sopratutto destinata a venir curata colla veratrina ed a procurarle la gran fama di un ottimo antiflogistico ed antifebbrile. È fuori di dubbio, come dice WERBER, che la veratrina diminuisce i fenomeni febbrili; finche dura l'azione avvelenante della veratrina, il *polso*, la *temperatura* e *perfino la frequenza delle respirazioni* diminuiscono bensì davvero anche nella pneumonite: ma dopo finita l'azione tossica del rimedio, tutto ritorna al grado di prima e va

anche crescendo oltre. Capisco che in una pneumonite acuta, di buon decorso, (come io sono abituato a vederla finire senza alcun rimedio, con semplice acqua, aria, dieta e riposo a letto), nei giovani robusti entro quattro-cinque-sette giorni, la veratrina che si comincia, per esempio, a somministrare appunto il terzo o quarto giorno, possa essere presto seguita dalla declinazione anche duratura della febbre: ma questa avviene appunto, perchè la pneumonite ha raggiunto intanto il suo termine naturale, e la veratrina per fortuna non è riuscita nemmeno a disturbare maggiormente il decorrente processo morboso, perchè fortunatamente *natura superat morbum et medicum.* — Dopo ciò si comprende che io non posso attribuire alla veratrina quel valore terapeutico antiflogistico ed antipiretico nella pneumonite, che le fu ascritto per la prima volta da Aran e poi anche da Fournier, Trousseau, Guibert, Bryer, Ghiglia, Hasse, Vogt, e Fronmüller; anzi, trovo naturalissimo che io, sperimentando la veratrina con molta critica, l'abbia trovata inutile, come, del resto, l'hanno dichiarata pure Clarus e Leubuscher, e che non esito punto a dichiararla piuttosto nociva che vantaggiosa. Del resto, lo stesso Trousseau venne più tardi a sconsigliare l'uso della veratrina nella pneumonite, e Fronmüller vide la respirazione spesso perfino accelerarsi dopo la veratrina, e neppure diminuire, anzi spesso piuttosto crescere la temperatura. Hasse pure trovò che se la frequenza di polso viene più durevolmente diminuita dalla veratrina, e se fino ad un certo punto ne viene diminuita alquanto anche la frequenza delle respirazioni (per quanto essa dipenda dalla febbre e non dal processo locale), non lo viene tanto la temperatura: l'abbassamento di questa dura solo poche ore e poi il calore si rieleva al grado di prima se non l'oltrepassa: e la febbre è appunto dal calore che si misura. È generalmente riconosciuto, che ai pazienti deboli la veratrina riesce dannosa, e nelle pneumoniti meno acute (che sono appunto quelle, che per la debole reazione febbrile durano piu a lungo) inutile. Da tutto ciò risulta chiaro quanto io soglio dire *degli antiflogistici nella pneumonite ed in tutte le malattie acute di guarigione spontanea: tutti i rimedii acquistano qui a buon mercato la fama ambita di antiflogistici ed antipiretici!*

c. Nella *pleurite* e *pericardite acuta,* che pure come malattie acute finiscono con o senza veratrina, quando l'organismo ha vinto il batterio che le produsse, o quando la causa (traumatica, meccanica, ecc.) si è esaurita ne' suoi effetti.

d. Nella *erisipela*, della quale vale lo stesso che dicemmo della pleurite.

Meno impiego, poi, trovò nelle seguenti altre malattie, nelle quali pure da singoli autori fu raccomandata:

2.° Nelle *malattie da infezione generale acuta,* specialmente nel *vajuolo, morbillo* e *scarlattina,* non che perfino nel *dermotifo* ed *ileotifo,* nelle quali malattie Aran e Bamberger pretesero di combattere colla veratrina la febbre eccessiva che consuma, che brucia l'organismo, ma in cui la veratrina, perchè deprimente il sistema nervoso, è addiritura

nociva e quindi controindicata, come già avvertirono LEBERT, LEUBUSCHER e FRONMÜLLER, promuovendo facilmente il collasso.

3.° Nell'*intermittente malarica*, dove FRONMÜLLER la sperimentò, ma non con tal vantaggio da invitare ad ulteriori tentativi.

4. Nella *tisi polmonare*, dove non giova affatto contro il calore della febbre, benchè spesso diminuisca la frequenza di polso: come *io stesso* potei più volte dimostrare in questa malattia.

5.° Nelle *malattie di cuore*, secondo VAN PRAAG, più nelle acute che nelle croniche, e secondo TURNBULL, invece, *specialmente ne'vizii valvolari antichi* con *azione cardiaca tumultuaria ed aritmica*, che verrebbe depressa dalla veratrina meglio che dalla digitale. Non solo che FORCKE in questi casi non ne vide alcun buon effetto: ma anche teoricamente parlando, dall'azione fisiologica deprimente e debilitante il cuore non si può aspettare certamente un vantaggio in casi, in cui precisamente la debolezza relativa del miocardio non basta a compensare un vizio. WIETFELDT riferisce un caso di *emottisi da infarto emorragico* per insufficienza della valvola bicuspidale, nel quale dopo l'uso inutile della digitale, del piombo e degli altri mezzi più o meno razionali, la veratrina troncò lo sputo sanguigno entro ventiquattro ore, rendendo l'azione del cuore più regolare e più lenta e la respirazioue più tranquilla. È ben possibile che in casi simili in cui può importare di calmare l'azione cardiaca entro breve tempo e di rendere le contrazioni più complete col rallentarle, la veratrina possa talvolta riuscir utile: ma il suo impiego richiederà sempre massima cautela, perchè potrebbe nuocere più di quanto si aspetterebbe giovasse, e probabilmente sarà sempre preferibile in simili circostanze la digitale, che irrita meno le vie digerenti e la cui azione sul cuore è anche più calcolabile e più conosciuta.

6.° In varie *malattie delle vie digerenti;* mentre MAGENDIE e REICHE la raccomandarono nella *stitichezza* di individui affetti di torpore intestinale con feci abbondanti e dure, dove però l'effetto irritante e drastico è più nocivo che utile, accrescendo per la imbibizione sierosa della tonaca muscolare dell'intestino irritato ancora maggiormente il torpore intestinale: d'altro lato, TRUNBULL la tentò e la trovò utile nella *diarrea!* Eccoci un rimedio che serve allopaticamente ed omeopaticamente nello stesso tempo! Anticamente fu più in uso come *emetico* e come *eccoprotico drastico:* ma siccome oggi possediamo rimedii meglio corrispondenti allo scopo e meno irritanti, la veratrina non si usa più per queste indicazioni.

7.° Nelle *idropisie*, dove si credette utile come diuretico da MAGENDIE, BARDSLEY, TURNBULL ed EBERS; ma facendo astrazione dal fatto che molte idropisie controindicano addirittura l'uso dei diuretici in generale, e quello dei diuretici acri irritanti in ispecie (1), FORCKE ne ebbe vantaggio solo in rari casi, e BRÜCK, SPAETH e WEISSHAAR non ne videro il menomo effetto.

(1) Vedi la mia Monografia sulla Terapia delle Idropisie e sugli Idragoghi. Napoli, 1865.

8.° Nella *gotta* (Magendie e Turnbull contro Roell, Cunier e Forcke), e nel *reumatismo cronico* (Bardsley), dove la veratrina non giova, però, a nulla.

9.° Nella *pertosse*, dove Forcke dice d'averne ottenuto spesso una notevole diminuzione ed alleggerimento degli accessi di tosse spastica con più facile espettorazione, senza poter, però, constatare un abbreviamento della malattia.

10.° Nelle *paralisi*, dove si voleva aspettare qualche vantaggio dall'azione della veratrina sul *tono muscolare che essa accresce*, e quindi specialmente nelle così dette *paralisi reumatiche* (Turnbull, Gebhard). Nulla se ne può aspettare nelle paralisi di origine spinale o cerebrale, benchè sugli animali si sia vista accrescere l'attività riflessa del midollo spinale. Non di meno la veratrina si vantò da Reiche nella paralisi degli sfinteri, e nella paresi degli arti inferiori dopo spermatorrea, ed in altre forme di paraplegia. Magendie la raccomandò ne' casi in cui importasse di agire prontamente sull'intestino per ottenere un'azione derivante, dunque specialmente nelle *paralisi apoplettiche*. Clarus dichiara contro Forcke, che la veratrina è in proposito molto inferiore alla stricnina, e Hagen la ritiene in questi casi piuttosto per nociva. Del resto, nè la stricnina nè la veratrina potranno mai giovare contro quella parte della paralisi che dipende dalla degenerazione, distruzione od anemia (da compressione vascolare) di fibre nervee o cellule nervee de' centri nervosi: un vantaggio si potrà aspettare solo per quella parte della paralisi che si residuerà, per es., dopo riassorbito un focolajo emorragico o flogistico, e quindi dipenderà dall'inerzia prolungata de' rispettivi tratti del sistema nervoso o dei rispettivi muscoli. — In un caso di *paralisi agitante* Reil vide cessare le scosse violente mercè la veratrina, finchè questa si continuava a somministrare, ed anche nella *mogigrafia* lo stesso Reil ne avrebbe avuto buoni risultati. — Forcke parla anche di brillanti risultati ottenuti colla veratrina ne' casi di *ambliopia da paralisi dell'ottico* e di *debolezza dell'udito*, e noi li riferiamo col benefizio dell'inventario.

11.° Nelle *neuropatie di conducibilità*, specialmente nella *corea* e nell'*isterismo* con violente convulsioni e nella *ipocondriasi* (Forcke, Ebers).

12.° Nelle *malattie mentali*, nelle quali la veratrina fu vantata, altre volte, come eccellente sedativo, e benchè non abbia azione sedante sul cervello, può giovarvi, producendo nausea e debolezza generale e quindi calmando gli effetti dell'esaltamento mentale.

13.° Nelle *neuralgie* (Van Praag), specialmente nella *prosopalgia reumatica*, dove, però, l'uso interno giova pochissimo od anche niente (Clarus), benchè, come diremo più sotto, l'uso esterno vi sia sovente utilissimo (*io stesso* contro Clarus).

Esternamente si può raccomandare la veratrina come veramente utile:

1.° Nelle *neuralgie*, dove, se si tratta di una *neuralgia periferica e guaribile*, la veratrina non serve solo come palliativo, ma può portare la completa guarigione. Il primo ad adoprarla nelle neuralgie

esternamente per frizioni, fu BARDSLEY che l'usò nell'*ischialgia reumatica*, e dopo il quale venne TURNBULL che con parecchi risultati felici nelle *neuralgie facciali, lombari, coccigee* e *spinali*, accreditò questo metodo curativo. Seguirono poi come encomiatori di questo trattamento JOHNSON, FORCKE, BRÜCK, ROELL, EBERS, SUFFERT, CUNIER, REICHE, RÖSCH, KÖHLER, DASSEN, DESGRANGES, RAHN-ESCHER, KNAPP, GEBHARD, REIL, HAGEN, JONES, OPPOLZER, JAKSCH, ecc., che lo trovarono utilissimo nelle *più svariate neuralgie*, come del *quinto*, del *plesso cervico-brachiale*, dei *nervi intercostali*, dell'*epigastrio*, ecc. HECTOR BERTRAND trovò la veratrina straordinariamente utile nelle neuralgie del trigemino e nell'emicrania, ma inutile nelle altre. VANNAIRE vanta le unzioni di veratrina perfino contro i *dolori nella dismenorrea*, contro i quali, però, non sappiamo che cosa se ne possa aspettare. — LAFARGUE vantò specialmente le inoculazioni di veratrina, REIL l'applicazione endermatica sulla piaga d' un vescicante, la quale ultima fu trovata assai efficace in moltissimi casi anche da JAKSCH e da *me*. Se ROWLAND e NAUMANN, affermano che la veratrina non giova in tutti i casi, hanno completamente ragione, ma hanno torto se sostengono che la veratrina anche là dove abbia mitigata la neuralgia, non l'abbia però, mai durevolmente, guarita; come ha torto CLARUS, se sostiene non essere la veratrina mai utile nella neuralgia. In primo luogo, bisogna considerare che *certe neuralgie non si guariranno mai* e con nessun mezzo, perchè non si può togliere la causa permanente che le produce; in secondo luogo la veratrina potrà migliorare, ma mai guarire le neuralgie secondarie, per es., sifilitiche, da malaria, ecc., le quali richiedono per cura radicale la cura della sifilide, infezione da malaria, ecc.; in terzo luogo, è vero che le frizioni non giovano sempre molto: ma è altrettanto vero che l'applicazione endermatica, molte volte da me impiegata, dà nelle neuralgie guaribili sovente brillanti risultati.

Io soglio curare queste neuralgie così dette « reumatiche » dapprima coll'applicazione endermatica della morfina, e quando questa non basta, ricorro volentieri alla veratrina; che in que' casi era assai spesso coronata da splendido successo. Qui la veratrina giova, senza dubbio, in parte come rivellente nervoso, per il dolore che produce perifericamente sulla piaga del vescicante: in parte per la flogosi cutanea che ne'casi di neuralgia molto superficiale può, per la congestione periferica, alterare i rapporti di circolazione e nutrizione de'nervi sofferenti, non che promuovere l'assorbimento di qualche vecchio essudato neurilemmatico; in parte, finalmente per il riassorbimento della veratrina lentamente, ma senza interruzione continuato in località, e per la sua azione direttamente deprimente sul nervo morbosamente eccitato ed iperestesico, e quindi dolente al minimo stimolo, calmando la quale iperestesia per una certa durata di tempo può riuscire a sopire durevolmente l'esagerata eccitabilità del nervo ammalato. — Anche nella *odontalgia* serve bene la veratrina in soluzione alcoolica.

2.° Nella *pitiriasi vescicolare*, nei *cloasmi*, nelle *lentigini*, e contro altre pigmentazioni morbose della pelle come mezzo decolorante. Posso

dire in proposito che le pennellazioni di tintura di veratro bianco, raccomandate anche da Lilienfeld e Spengler, e delle quali io stesso mi servo in questi casi, sono coronate di un bellissimo effetto. Si ripetono giornalmente per qualche settimana.

Meno vantaggioso od inutile affatto è l'uso esterno della veratrina, benchè vi fosse stato molto commendato:

3.° Nelle *dermatiti croniche*, specialmente nella lebbra volgare, psoriasi, lichene, eczema ecc., dove Langenbeck vantò le inoculazioni di veratrina, dalle quali non sappiamo che cosa si possa aspettare. Handfield Jones vanta le unzioni nella prurigine.

4.° Come *antectoparassitico* nella *scabbia*, dove riesce più utile il *rizoma* di veratro, (vedi sotto), e nella *tigna favosa* nella quale Küchenmeister vantò le lozioni della testa con una soluzione alcoolica di veratrina. Hebra trovò, però, che ne muojono solo i funghi risiedenti sopra la cute, non quelli trovantisi sotto la cute (Pernhofer). Io stesso sono riuscito nella mia clinica di Napoli a guarire qualche caso di tigna favosa colla applicazione permanente per più settimane di fomenti d'alcool sulla testa, e credo quindi che i vantaggi ottenuti da Küchenmeister potevano essere dovuti anche al solo alcool.

5.° Nelle *tumefazioni glandolari*, principalmente di origine *scrofolosa*, come pure contro il *gozzo*, i *bubboni indolenti* (*sifilitici*), gli *ingorghi lattei* delle mammelle, ecc., ne' quali casi Turnbull ottenne vantaggio dalla veratrina anche dopo aver impiegato inutilmente e per molto tempo il jodo. Qui la veratrina forse giova ancora talvolta favorendo la circolazione periferica.

6.° Nelle *paralisi centrali* e *periferiche*; fu specialmente Turnbull, e più tardi Gebhard e Klingner, che vantarono le unzioni di unguento di veratrina nelle *paralisi reumatiche*, mentre Forcke le encomiò nelle *paralisi da emorragia cerebrale*, da mettersi in pratica circa sei settimane dopo l'insulto apoplettico, quando già fossero scomparsi tutti i fenomeni di encefalite reattiva e che il polso si fosse reso normale. Reil le loda lungo la spina nelle *paraplegie* e nella *tabe dorsale* con o senza polluzioni notturne, e perfino nella *paralisi della vescica*. Lafargue si servì delle inoculazioni di veratrina che egli trovò di eccellente effetto nelle paralisi di varia natura. All'incontro, Reil, Roell e Clarus non ebbero nessun effetto dalla veratrina nelle paralisi, ed ognuno comprende agevolmente quanta sia la possibilità di guarire una paralisi coll'uso interno od esterno della veratrina. Aggiungo soltanto che *io stesso* non ne ebbi nessun vantaggio neppure nelle paralisi indubbiamente periferiche di origine reumatica.

7.° In molte *malattie degli occhi*, specialmente nell'*ambliopia* ed *amaurosi da paralisi dell'ottico* (Velpeau), come pure nella *fotofobia* (Cunier), ne' *dolori ciliari*, anche dipendenti da *iridocorioidite* (Martin), nella *cheratite* (Aliés), non che negli accidenti consecutivi alla depressione della cataratta, nella perdita della vista dopo oftalmiti acute, ecc., ne' quali casi Cunier e Ferrier lodano le unzioni delle palpebre coll' un-

guento di veratrina (evitando però cautamente il contatto di esso colla congiuntiva) e dove ASCHENBRENNER dice d'aver tentato con vantaggio le inoculazioni di veratrina nelle ale nasali, mentre altri ricorrono alle frizioni della parte con una soluzione alcoolica. Lo stesso TURNBULL, però, non ne ebbe nessun effetto.

8.º Ne' casi di *difficile udito* e *sordità* da debolezza o *paralisi del nervo acustico*, ne' quali casi MARC d'ESPINE loda le injezioni nell'orecchio di soluzioni molto lunghe di veratrina.

9.º In varie *neuropatie convulsive*, specialmente nella *corea*, nella quale EBERS faceva con veratrina ungere il dorso.

10.º Nella *mogigrafia* (spasmo degli scrivani), sei casi della quale REIL assicura guariti colle unzioni di veratrina; ma nè *io*, nè HAGEN potemmo confermare sì lieti risultati in così difficile malattia.

11.º Nella *pertosse*, dove REICHE e GEBHARD commendano le unzioni della nuca e del dorso colla pomata di veratrina (!).

12.º Nella *gotta* e nel *reumatismo cronico*, come pure nella *poliartrite acuta*, dove, oltre l' uso interno della veratrina, furono vantate anche le unzioni con essa da MAGENDIE, TURNBULL, EBERS, GEBHARD: nel reumatismo acuto le unzioni si farebbero dopo declinata la febbre o come voleva TURNBULL « dopo precessa la cura antiflogistica », vale a dire in ogni caso quando sono meno necessarie. LANGENBECK vuole aver trovato utili le inoculazioni di veratrina tanto nel reumatismo cronico quanto in quello acuto. ROELL, all' incontro, CUNIER e CLARUS non ne videro qui nessun effetto al pari di *me*.

13.º Nelle *malattie cardiache*, specialmente nella *pericardite*, nella *endocardite*, nel *cardiopalmo nervoso* e perfino ne' *vizii del cuore*, dove TURNBULL credette di aver ottenuto vantaggio dalle frizioni di veratrina, che, secondo altri, dovevano surrogare, anzi superare in effetto l' uso interno della digitale.

14.º Nelle *idropisie*, nelle quali TURNBULL ed EBERS trovarono le unzioni di veratrina di effetto diuretico (?) e sopratutto utili ne' casi di idremia per infezione da malaria: anche FRICKER, REICHARD, GEBHARD e HEIFELDER raccomandarono qui molto caldamente l'uso esterno della veratrina, che KLINGNER trovò utile anche contro l' idrartro, mentre REICHE l' impiegò senza ogni vantaggio nelle idropisie, tranne un sol caso di idropericardio. Noi non speriamo dall' uso esterno della veratrina nelle idropisie più di quanto vi speriamo dal suo uso interno.

15.º Come mezzo per provocare lo *sternuto* secondo TROUSSEAU, dove questa azione riflessa si potrebbe desiderare, come nell'*amaurosi da paralisi dell'ottico* e ne' *vizii cerebrali*, contro cui una volta si sperava molto nell'azione derivante (!) al naso (PEREIRA); servirebbe in proposito meglio nel *catarro secco del naso*. Ma lo sternuto da veratrina è troppo violento, e quindi in tal caso, per rendere pervio il naso, si ricorrerà sempre piuttosto al tabacco da naso, e le forti scosse del cervello e del sistema nervoso sofferto da DELONDRE (vedi il § 652) non ne raccomanderebbero l' uso nelle malattie del cervello.

Più ancora si è adoprato altre volte il *rizoma di veratro bianco*. In generale, lo si impiegò in tutte le malattie, in cui dicemmo usata la veratrina, e particolarmente lo si preferiva *internamente* contro *le psicopatie*, specialmente la melanconia. *Esternamente* l'uso principale che se ne faceva, fu quello in forma di unguento o di polvere cospersoria allo scopo *antectoparassitico*, in forma d'unguento contro *pidocchi* e *piattole*, e sopratutto celebre diventò il veratro nella *scabbia*. La così detta « *cura inglese della scabbia* », consistente nell'applicazione della pomata di veratro bianco, non uccide però, l'acaro, ma solo può guarire meccanicamente la scabbia per la violenta infiammazione della cute ed il distacco meccanico della epidermide, distruggendo i condotti dell'acaro e promuovendo così l'eliminazione degli acari e delle loro uova. Si può praticare solo ne' casi recenti, dove la scabbia è poco estesa e dove si tratta di individui poco sensibili, perchè altrimenti si potrebbe destare una febbre violentissima.

Dose e modo d'amministrazione. — Il *rizoma di veratro bianco* si può dare *internamente* in infusione o decozione acquosa o vinosa, nella dose di 20-50 centigrm. sopra 150 grm. di colatura, da prendersene ogni due ore due cucchiai, oppure nella dose di $^1/_2$-1 grm. sopra 150 grm. di colatura, da prendersene due-quattro volte al giorno un cucchiajo. Secondo Phoebus, l'*infusione più forte* sarebbe quella fatta con *aceto*, la quale estrarrebbe meglio la veratrina e la conterrebbe nella forma del molto solubile e più efficace *acetato di veratrina*. Altri aggiungono perciò un po' di aceto all'infusione o decozione acquosa. L'uso interno in forma di polvere o di pillole è completamente a respingersi come troppo irritante e quindi troppo pericoloso; si dava altre volte la polvere alla dose di 2-5 centigrm. per volta, poco a poco crescendo fino a 10-20 centigrm., due-tre volte al giorno. — *Esternamente* il rizoma di veratro bianco si prescrisse come polvere cospersoria e come mezzo provocante lo sternuto alla dose di 1-10 centigrm. per giorno assieme a del tabacco da naso grosso e leggero, oppure assieme a 5-10 parti di zucchero o di radice d'iride fiorentina; e poi si usò per frizioni in forma d'unguento a 2-3 grm. sopra 20-50 grm. di adipe, o per fomentazioni e lozioni in forma di decotto a 5-10 grm. sopra 200 grm. di colatura. Vedi il § seguente per l'unguento inglese contro la scabbia.

La *veratrina pura* si dà *internamente* alla dose di 1-2-5 milligrm. per volta, e fino a 2-3 centigrm. al giorno, di solito in pillole (secondo Aran assieme ad estratto d'oppio), oppure in trochisci, anche in polvere, *mai* in forma liquida, per evitare il suo contatto irritante colla bocca, colle fauci, coll'epiglottide e coll'esofago (benchè Magendie avesse fatto prendere per bocca la sua *tintura di veratrina*, soluzione acquosa dell'alcaloide, a gocce in acqua). Kocher fa prendere la veratrina a 3-5 milligrm. per dose, ogni ora, fino a che avviene nausea o vomito o grande abbassamento della temperatura. Nella poliartrite acuta dei bambini Bouchut prescrive 1-5 milligrm. per giorno. — *Esternamente* la veratrina si usa per pennellazioni in forma di *soluzione alcoolica* alla dose di 1 grm.

sopra 20-100 grm. di alcool, oppure in forma d'*unguento* alla dose di 20-50 centigrm. e perfino di 1 grm. (triturati con 2 grm. d'olio d'ulive) sopra 20-30 grm. di adipe, o di glicerina. L'unguento di veratrina di cui fece uso TURNBULL nelle *neuralgie* e che viene pure molto adoprato da JAKSCH, contiene inoltre dell'oppio:

P. Oppio puro	1,00
Veratrina pura	0,50
Sugna lavata	15,00
Cera bianca	5,00

M. fa unguento. Dà S. Uso esterno.

L'unguento da me ordinariamente prescritto ha la seguente formola:

P. Unguento semplice	20,00
Idroclorato di morfina	1,00
Veratrina pura	0,30-0,50

S. Uso esterno, per frizioni mattina e sera.

Per l'*applicazione endermatica* della veratrina io preferisco assolutamente la forma d'unguento a quella di polvere cospersoria e mi servo di questa formola:

P. Veratrina pura	0,20-0,50
Sugna lavata	6,00
Cera bianca liquefatta	4,00

M. fa pomata. D. S. Da applicarsi sulla piaga del vescicante.

Per *l'injezione ipodermica* si adopra una soluzione di 1 centigrm. di veratrina in 2 1/2 grammi di alcool, con aggiunta di 1 1/4 grammi di acqua.

Per le *inoculazioni* di veratrina LAFARGUE usa 1-2 milligrm., LANGENBECK fino a 10 centigrm.

§ 654. — Parte farmaceutica.

Il *rizoma di veratro bianco,* detto impropriamente anche *radice di veratro* o di *elleboro bianco,* proviene dal *Veratrum album* (*Melanthaceae R. Brown*, *Colchicaceae De Cand.*), pianta monocotiledone, che cresce selvatica nelle Alpi europee e nelle prealpi, non che nei Pirenei. Il rizoma di veratro secco, come si trova nel commercio, presenta la forma d'un cono troncato del diametro di 2 1/2-3 centim., lungo 5-8 centim., fornito di radichette numerose lunghe 8-10 centim., o di altrettante piccole infossature circolari, che ne sono le vestigia; esternamente il rizoma è nero ruguso, internamente bianco, le radichette sono di fuori giallastre, all'interno pure bianche; il sapore è dapprima dolciastro-amaro, poi presto acre-corrosivo, urente; l'odore debolissimo quasi mancante; sotto il polverizzamento o sminuzzamento produce violento sternuto. Fresco, ha un odore forte, disaggradevole. Contiene (oltre elaina, stearina, acidi

grassi volatili, amido, gomma, lignina, pigmento giallo e sali) due alcaloidi: la *veratrina*, contenuta forse esclusivamente nella sostanza corticale delle radici e non nel rizoma stesso, e la *jervina*, e forse anche un terzo, la *baritina*, ed un acido particolare, l'*acido veratrico*.

La veratrina (*Veratrinum s. Veratrium*) fu scoperta nel 1818 nei semi di sabadilla da MEISSNER, che la chiamò *sabadillina* (*Sabadillinum*, non da confondersi colla sabadillina di COUERBE); nel 1819 venne trovata da PELLETIER e CAVENTOU in forma di gallato (unita ad acido gallico) anche nel rizoma di veratro bianco, onde si ebbe il nome attualmente generalizzato di veratrina. Fu studiata chimicamente con molta diligenza da COUERBE, SOUBEYRAN, HENRY, LANGLOIS, RIGHINI, SIMON, MERCK, FRÖHLICH, DELONDRE e BEALSON.

Si prepara, secondo MERCK, estraendo i semi di sabadilla (od il rizoma di veratro) polverizzati con acqua bollente resa acida per acido cloridrico, evaporando l'estratto fino alla consistenza sciropposa, aggiungendo poi tanto acido cloridrico, finchè si ottenga un precipitato, filtrando, decomponendo il liquido al calore con calce caustica in eccesso, trattando il precipitato a caldo con alcool, evaporando l'estratto alcoolico, sciogliendo il residuo in acido acetico allungato, precipitando con ammoniaca e purificando il precipitato con etere.

La veratrina pura è una polvere, cristallina sotto il microscopio, bianco o bianco-verdognola, di splendore di seta; dalla soluzione alcoolica cristallizza in forma di lunghi e sottili prismi rombici (MERCK), dalla soluzione eterea in forma di aghi teneri lucenti, ordinati in bellissimi gruppi; la veratrina è inodora, di sapore acre urente non amaro, insolubile nell'acqua fredda ed in liquidi alcalini, pochissimo solubile nell'acqua bollente, solubilissima in alcool non che in 10 parti di etere, nel cloroformio, nel benzolo, nell'alcool amilico, e colla formazione di sali gommiformi anche negli acidi diluiti; provoca al contatto colla mucosa nasale violentissimo sternuto, onde si differenzia nettamente dalla colchicina, e possiede una reazione alcalina; si fonde a 115° e dà cogli acidi allungati dei sali neutri facilmente solubili in acqua, di sapore acre-urente, di aspetto gommiforme. L'acido solforico concentrato tinge la veratrina dapprima in giallo e poi in rosso di carmino; l'acido cloridrico concentrato la scioglie con un colore violetto oscuro intenso, e sulla superficie della soluzione si formano piccole goccette come di olio. La formola chimica della veratrina è, secondo PELLETIER e DUMAS, C_{36} H_{48} N_2 O_6, e, secondo MERK, C_{64} H_{104} N_4 O_{16}.

I *sali di veratrina* che più interessano il medico ed il farmacista sono: *l'acetato di veratrina* (*Veratrinum aceticum*) ed il *solfato di veratrina* (*Veratrinum sulphuricum*). Il primo si produce aggiungendo dell'aceto all'infusione o decozione del rizoma di veratro bianco, o prescrivendo addirittura l'infusione di esso con aceto, oppure ordinando una soluzione di veratrina pura in aceto od in acqua acetata. Il secondo, che si ottiene sciogliendo la veratrina pura in etere, saturando il liquido con acido solforico e lasciandolo poi evaporare spontaneamente, costi-

tuisce una massa semitrasparente simile al succino, solubile in 9 parti d'acqua ed in 12 p. di alcool; non merita, secondo DELONDRE, una particolare preferenza.

La jervina (*Jervinum*) è un altro alcaloide scoperto da SIMON, cristallizzante, incoloro, solubile in alcool, difficilmente solubile in acqua, che cogli acidi dà sali pure di difficile cristallizzazione, e che ha la formola chimica C_{60} H_{45} O_5 N_2 (LÖWIG). Differisce nella sua azione dalla veratrina, perchè non irrita nè la pelle nè le mucose, abbassa poco la temperatura ed i polsi, ha poca influenza sulla circolazione, ma produce crampi muscolari tonici, come la veratrina (PEUGNET). È, però, dubbio, che PEUGNET abbia sperimentato con jervina pura, giacchè, secondo SCHROFF *figlio*, si trova nel commercio anche la sabadillina (TH. HUSEMANN).

La *baritina* (*Barytinum s. Phytobaryum*) pure di natura alcaloide, scoperta anch'essa da SIMON, è probabilmente identica alla jervina.

L'*acido veratrico* (*Acidum veratricum*), scoperto da MERCK, è un acido volatile cristallino bianco; colla formola chimica C_{18} H_9 O_7, HO (LÖWIG).

Del rizoma di veratro bianco la *farmacia* possiede i seguenti preparati:

1.° *Tintura di Veratro* (*Tinctura veratri*): si prepara digerendo 5 p. di rizoma di veratro bianco con 24 p. di alcool rettificato, e si dà *internamente* a 3-5-10 gocce in un veicolo mucilaginoso. E molto acre ed offende fortemente le vie digerenti. *Esternamente* io la devo raccomandare caldamente come un ottimo rimedio contro i *cloasmi*, le *lentigini* e la *pitiriasi versicolore*, al quale scopo l'applico con un pennello sulle macchie, le quali entro pochi giorni scompajono. Fu sperimentata utilissima anche da LILIENFELD, da SPENGLER e da JAKSCH.

2.° *Vino di veratro* (*Vinum Veratri*). Si usa in Inghilterra a 5-10 gocce per volta, e si prepara macerando 1 p. di rizoma di veratro con 3 p. di vino di Malaga.

3.° *Unguento inglese contro la scabbia* (*Unguentum Veratri sulphuratum*). Si compone di polvere di rizoma di veratro (*parti* 6), nitrato di potassa (*p.* 1), solfo depurato, sapone verde (*ana p.* 18), e sugna lavata (*p.* 27). È molto usato contro la scabbia in Inghilterra.

È da ricordarsi ancora:

4.° La *tintura di veratrina* di MAGENDIE (*Tinctura Veratrini*), che è una soluzione di 1 p. di veratrina in 150 p. di alcool rettificato, che dovrebbe servire per l' uso interno.

8. *Radice ed Erba di Veratro Verde.*

Radix et Herba Veratri viridis.

§ 655. — Parte fisiologica.

Di questa droga si usa specialmente la così detta *resina di veratro verde*, che contiene un alcaloide probabilmente identico alla *veratrina*, ed inoltre altri due alcaloidi, la *viridina* e *veratroidina*.

L' azione fisiologica della *resina di veratro* verde è qualitativamente considerata somigliantissima a quella della veratrina, solo che sembra modificata dalle sostanze resinose e di altro carattere, che si trovano unite nella resina di veratro verde. Stöhr constatò che per ottenere gli effetti della veratrina colla resina di veratro verde, le dosi di questa devono essere il doppio di quelle della veratrina.

Sopra di sè medesimo Stöhr osservò dopo la dose complessa di 12 centig. di resina di veratro verde (avendone preso $1/_2$-2 centigrm. per singola dose) i seguenti fenomeni d'intossicazione: bruciore nelle fauci, tremori della lingua, abbondante salivazione, nausea, colica con diarrea, tenesmo, grande prostrazione delle forze ed un molto evidente senso di freddo negli arti. Gneding, all' incontro, e Schroff assicurano che il veratro verde non produce diarrea neppure in dose tossica, col che differirebbe evidentemente dal veratro bianco. Era interessante negli sperimenti di Stöhr sui conigli la diminuzione della frequenza di respirazione, che non era continuamente progressiva, ma avveniva come a sbalzi con molte e grandi oscillazioni; era interessante ancora la rapida ed inuguale diminuzione della temperatura alle parti periferiche del corpo: mentre nel retto la temperatura diminuì di 2^0 1, essa, all'orecchio scemò soltanto di 1^0, 5, e nella piega del femore arrivò ad abbassarsi perfino di oltre 4^0.

Le dosi maggiori ripetute a brevi intervalli producono più facilmente vomito e diarrea, le piccole abbassano maggiormente la temperatura e ritardano il polso senza altri inconvenienti.

La injezione sottocutanea della resina di veratro verde è di più pronto effetto che l' introduzione interna della medesima.

La tintura di veratro verde, che è il preparato più usato in terapia, produce nel sano una forte diminuzione della frequenza di polsi, senza abbassare proporzionatamente la temperatura, che ne viene depressa solo modicamente; ma presa a più di 20 gocce, cagiona pure nausea e spesso provoca il vomito (Squarey), sempre meno, però, della veratrina e della più forte tintura di veratro bianco, per cui viene da Oulmont e Linon sostituita volontieri a queste.

Il caso di avvelenamento per tintura di veratro verde, avvenuto in un bambino di diciotto mesi e comunicato da Harris, presentò fenomeni simili a quelli, descritti parlando dell'azione della resina di veratro verde; la morte avvenne specialmente per la cessazione della respirazione, che in questo caso soffrì, almeno apparentemente più della cir-

colazione. Lo stesso vale di un altro caso di avvelenamento riferito da Edwards, che, però, ebbe esito favorevole; i fenomeni somigliarono in tutto a quelli della veratrina: solo che vi si ebbe anche un completo offuscamento della coscienza di sè, che, però, era dovuto forse più alle gravi sofferenze che all'azione diretta del veratro verde.

La *viridina* studiata da Horatio Wood, produce nelle dosi tossiche uno stato di inerzia, di avversione contro il moto, e ciò senza la minima diminuzione delle facoltà mentali e della coscienza di sè e quindi senza che si potesse quell'inerzia credere dipendente dal cervello; diminuiscono pure la energia e la frequenza delle contrazioni cardiache (ciò che, però, è contraddetto da Peugnet), e sopravvengono tremori e contrazioni fibrillari nei muscoli, la debolezza generale aumenta e la morte avviene negli animali a sangue caldo sotto convulsioni; gli organi digerenti non presentano segni di irritazione (Wood).

La *veratroidina* irrita fortemente il tubo gastroenterico, producendo vomito e diarrea, ed abbassa la pressione del sangue nelle arterie e diminuisce dapprima anche la frequenza dei polsi, che, però, più tardi accresce; produce pure contrazioni fibrillari nei muscoli e crampi, ma molto meno che la viridina (Wood).

§ 656. — **Parte clinica.**

La resina di veratro verde si usa in terapia *internamente:*

1.° Sopratutto nella *pneumonite*, contro la quale la resina di veratro verde, si spacciò quasi come un rimedio specifico; che agisce come *antifebbrile* e come *antiflogistico*. È naturale che gli effetti del veratro verde più o meno apparenti, anzichè reali, si riducono alla depressione dell'organismo dovuta all'avvelenamento. Stöhr osserva che il veratro verde abbassa la temperatura del febbricitante e la frequenza di polso ancora più considerevolmente che quella del sano, e che quindi riconduce presto la prima alla normale. Ma questo dimostra che il febbricitante si avvelena col veratro verde più presto ed in grado più elevato che non il sano col suo organismo più resistente, e non dimostra affatto una particolare influenza del veratro verde su quel lavorìo organico di accelerato ricambio materiale che costituisce la essenza della febbre e si traduce precipuamente nell'aumento della temperatura. Stöhr stesso capisce questo fatto, consigliando di sorvegliare attentamente l'infermo dopo dato questo farmaco, per la energica azione generale del medesimo sull'organismo. — Oltre Stöhr, anche Grisson, Barker, Osgood, Norwood, Sam. Peters, Bamberger, Biermer, Drasche, Kiemann ed altri fanno gli encomii della resina di veratro verde nella pneumonite; in ispecie Drasche sostiene non solo la virtù antipiretica di questo rimedio, ma asserisce ancora che il *processo flogistico stesso nel polmone ne viene arrestato.* — Ma in proposito le *mie* sperienze gli contraddicono assolutamente. Ho visto ne' miei casi terminare la pneumonite curata col veratro verde entro cinque-sette giorni: ma da noi in Italia la pneumonite cruposa con essudato buono, con sputi rugginosi, con febbre viva, specialmente in in-

dividui giovani e robusti, decorre in molti casi, entro cinque giorni ed anche meno riguardo alla durata della febbre ed entro sette-dieci riguardo alla ricomparsa della respirazione vescicolare senza rantoli nelle parti infiammate, e ciò anche se curata con semplice acqua fresca, od al più con un po' di poligala senega o d'ipecacuana per favorire l'espettorazione. Sotto questo punto di vista la cura colla veratrina non diede tanto brillanti risultati neppure a KIEMANN, se egli sopra ventinove casi di pneumonite curati con veratrina vide scomparire la epatizzazione entro otto-dieci giorni solo in dieci casi. KIEMANN stesso, del resto, in parecchi casi (otto sopra ventinove) vide progredire la pneumonite anche sotto l'uso del veratro verde: e chi potrebbe essere sicuro che negli altri il processo non si sarebbe arrestato anche senza il veratro verde? — Chiunque voglia sperimentare qualsiasi rimedio vantato come antipiretico nella pneumonite cruposa, cadrà assai facilmente, e tante volte senza accorgersene, nel secolare sbaglio del *post hoc ergo propter hoc*, perchè dando un rimedio il terzo o quarto giorno, non v'ha cosa più facile di quella, di vedere entro le seguenti ventiquattr'ore, declinare la febbre ed arrivare la temperatura ed il polso sotto la norma, il che può dipendere benissimo dall'essere decorso il processo pneumonitico, e sarebbe avvenuto anche senza che si fosse dato il tale rimedio! — Io considerando la natura prevalentemente benigna della pneumonite, almeno in giovani robusti, come non m'accordo con coloro che vi encomiano il salasso, così non posso ammettere l'uso del veratro verde, di un veleno tanto potente, in una malattia che decorre e guarisce spontaneamente nella maggior parte dei casi, e negli altri uccide non ostante tutto il tesoro della farmacia antica e moderna. E sarebbe davvero pregiudizio terapeutico il voler consacrare nella cura della pneumonite un rimedio, che produce vomito in oltre la metà dei casi (KIEMANN) e diarrea in un terzo di essi (KIEMANN), facendo astrazione dal collasso che BIERMER abbastanza spesso osservò dopo il suo uso nella pneumonite! Del resto, anche OEHLER non ne rimase molto edificato nella pneumonite.

2.° Nella *bronchite*, *pleurite*, *pericardite* ed *endocardite acuta*, dove fu usata da GRISSON, DRASCHE e KIEMANN colle stesse speranze e cogli stessi tutt'altro che splendidi risultati.

3.° Nel *reumatismo acuto delle giunture* (KUTTER, NORWOOD, OSGOOD, STÖHR), dove fu trovata inutile da molti altri, fra cui OEHLER, non solo contro il processo flogistico che continuava crescendo i dolori, ma anche contro la febbre.

4.° Nei *vizii valvolari del cuore*, per rallentare la frequenza di polso; in questi casi il veratro verde si voleva sostituire alla digitale e perfino preferire a questa, ma qui la digitale la vincerà probabilmente in modo definitivo, perchè meno pericolosa, meno sicuramente seguita da gravi inconvenienti. KIEMANN ne vide solo una diminuzione della frequenza del polso ne' vizii valvolari. OEHLER la vantò in un caso di cardiopalmo nervoso.

5.° Nelle *malattie da infezione acuta* a scopo *antipiretico*, special-

mente nella febbre puerperale (NORWOOD), nel morbillo (STÖHR), nella scarlattina (KIEMANN) e nel tifo (KIEMANN), ne' quali casi non riuscì affatto a diminuire nè la frequenza di polso, nè la temperatura del corpo (KIEMANN). Come la veratrina pura, così temerei addirittura anche la resina di veratro verde in tutte queste malattie da infezione, che già per sè entrano con debolezza del cuore, la quale non potrebbe che crescere sotto l' influenza deprimente del veratro.

6.° Nella *tisi polmonare febbrile* dove *io* osservai sotto l' uso del veratro verde perfino esacerbazione violenta della febbre nella mia Clinica a Napoli e fui costretto a sospendere il rimedio per i dolori gastroenterici che produceva. Anche KIEMANN non ne vide qui nessun effetto, ed ecco come il veratro verde agisce in quelle malattie, in cui un antipiretico si può mettere seriamente a prova.

7.° Nella *pertosse*, dove trattandosi di bambini è più ancora a sconsigliarsi che nelle altre malattie.

Il *veratrino americano* fu usato nelle stesse malattie in cui si era detto utile il veratro verde; specialmente GRISSON e BARKER ne fecero grandissime lodi nella pneumonite, nel reumatismo acuto, in tutte le possibili malattie flogistiche acute, e sopratutto anche nel tifo. WUNDERLICH ed UHLE, che lo misero a prova nel reumatismo acuto delle giunture, nei vizii valvolari del cuore, specialmente in un' insufficienza delle valvole semilunari, e nella tisi polmonare con febbre, lo dichiararono completamente inutile. Io sono persuaso che il veratrino americano, il quale contiene alla fine dei conti veratrina, possa spiegare gli effetti di questa nelle rispettive malattie: ma certamente non farà nulla di più, nè sarà meno pericoloso di questa. Assolutamente nocivo sarà, al pari della veratrina, ne' vecchi ed in tutti i casi di minacciante adinamia.

DOSE. — La *polvere di radice di veratro verde* si dà in America alla dose di 20-50 centigram. (OSGOOD). Da noi si usano più la tintura e la resina, di cui nel § seguente.

§ 657. — Parte farmaceutica.

È la radice, o meglio il rizoma di *Veratrum viride Ait.* (*Melanthaceae Colchicaceae*), pianta dell'America settentrionale, da cui provengono i preparati di veratro verde usati in farmacia.

Il veratro verde contiene come principio efficace, senza dubbio, *veratrina* e resine con olio etereo. Estraendo almeno l' estratto alcoolico asciutto con etere, si ottiene una massa giallognola, che, secondo SCHROFF, è veratrina impura. — Secondo BULLOCK, esso contiene *due alcaloidi differenti dalla veratrina* per le reazioni chimiche, uno dei quali è solubile in etere ed un altro insolubile nel medesimo, di potente azione sedativa. Il primo trovasi in gran quantità anche nella massa resinosa che si precipita dalla tintura concentrata di veratro verde, quando la si fa cadere in acqua acidulata, la quale sostanza resinosa avrebbe pure una distinta

azione sedativa (Bullock). L'analisi di Worthington diede un alcaloide identico colla veratrina ed oltreciò gomma, amido, principio amaro, olio grasso, pigmento, acido gallico, lignina, calce e sali potassici.

La farmacia possiede i seguenti preparati:

1.° La *tintura americana di radice di veratro verde* (*Tinctura americana radicis Veratri viridis*), la quale si prepara macerando per dodici giorni 1 p. di radice di veratro verde secca in 2 p. di alcool del peso specifico di 0,835, e spremendola (Norwood). Questa tintura che è oggi preferita agli altri preparati, si dà, secondo Norwood, agli adulti nella dose di 8 gocce ogni due ore, ai ragazzi in quella di 1-2 gocce per volta; si cresce la dose ogni volta consecutiva di 1-2 gocce fino ad ottenere l'intento.

2.° La *tintura di erba fresca di veratro verde* (*Tinctura herbae recentis Veratri viridis*), la quale si prepara macerando 1 p. di erba fresca di veratro verde in 3 p. di alcool rettificatissimo. Si dà, secondo Drasche, alla dose di 3-5 grm. al giorno in 150-200 grm. di una medicina liquida, di cui si fanno prendere ogni due ore due cucchiai.

3.° La *resina di veratro verde ossia estratto di veratro verde* (*Resina veratri viridis s. Extractum Veratri viridis*), che si ottiene macerando la radice di veratro verde in alcool ed evaporando il liquido fino all'asciuttezza. È una polvere giallo-bruna di debole odore e sapore, e contiene moltissimo olio etereo (la quarta parte), che se ne può separare mediante estrazione con etere (Scattergood). Si somministra ad un centigrm. per dose, di solito in forma pillolare, e se ne ordina nei casi febbrili una pillola ogni ora fino alla completa defervescenza. Non è da consigliarsi, però, di oltrepassare i 5 centigrammi, giacchè oltrepassati questi facilmente si avvertono sintomi di collasso.

4.° L'*unguento di veratro verde* (*Unguentum veratri viridis*), usato quasi esclusivamente in America, è della stessa azione come l'unguento di veratrina.

Il così detto *veratrino americano* (*Veratrinum americanum*), proveniente appunto dal veratro verde, è una polvere amara, bianco-gialognola, solubile in alcool con colore giallognolo, che dà reazioni chimiche simili a quelle della veratrina (Uhle), e probabilmente non è che una veratrina impura per sostanze resinose, per cui lo dicono anche un *resinoide* (Hagen). — Si dà in pillole a 2-5-8 milligrm. per volta, tre-quattro volte al giorno.

9. *Frutti o semi di Sabadilla.*

Fructus s. Semina Sabadillae.

§ 658.

Agiscono in ispecie per la *veratrina* che contengono e dunque in modo simile al veratro bianco (§ 652); sono, però, più forti del solo rizoma di veratro bianco, ed anche più forti del rizoma colle radici di veratro verde, ma sono più deboli delle sole radici di veratro bianco (SCHROFF).

La *sabadillina* e la *sabatrina*, altri due alcaloidi contenuti nei frutti di sabadilla, contribuiscono probabilmente poco all' azione della droga; si distinguono nella loro azione dalla veratrina, perchè non provocano lo sternuto, nelle rane non producono vomito nè rallentamento ed arresto dell'azione cardiaca, che, al contrario, piuttosto accelerano (DRAGENDORFF e WEIGELIN). Anche l' influenza deleteria della veratrina sui muscoli non si è potuto finora constatare negli sperimenti fatti colla sabadillina. Th. HUSEMANN osservò un caso di avvelenamento per *seme di sabadilla*, dato in polvere ad un bambino per sbaglio, invece di calomelano: produsse vomito, diarrea, e convulsioni (certamente per la veratrina). HUSEMANN nota, che bastano 50 centigrm. a produrre violenta gastroenterite con vomito e diarrea ed esorta di proscriverli dalla terapia. VAN HASSELT osservò avvelenamenti letali con delirio, convulsioni e paralisi anche dopo l'uso esterno de' semi di sabadilla, sparsi in forma di polvere sulla testa, ma altri non videro effetti forti dall' uso esterno non esagerato.

Internamente i semi di sabadilla si adoprarono altre volte come la radice di veratro bianco, nelle stesse malattie in cui questa si stimò utile e specialmente ancora nell'*elmintiasi*, contro gli *ossiuri*, contro gli *ascaridi*, contro la *tenia*. È innegabile, che uccidono tutti questi elminti, ma, pur troppo, mettono a pericolo anche la vita dell'ammalato, od almeno gli producono un acuto catarro gastro-enterico, dal quale spesso non guarisce più.

Esternamente si prescrivono ancora in ispecie in forma di polvere per cospersione (« polvere dei cappuccini ») o di decozione per lozioni, o di unguento per frizioni contro la ftiriasi (pidocchi e piattole) e la scabbia; irritano talvolta fortemente la pelle, senza, però, produrre così facilmente, ripeto, fenomeni d' intossicazione per veratrina. Invece la *applicazione dei clisteri di sabadilla* contro i lombrici intestinali e gli ossiuri *è sempre pericolosa*, perchè avvelena molto facilmente l'oste più presto dell'ospite, e quindi dovrebbe non praticarsi mai.

DOSE. — *Internamente* si prescriveva la polvere di semi di sabadilla a 2-20 centigrm. per volta; non se ne dovrebbero oltrepassare

50 centigram. al giorno, benchè la farmacopea germanica ne conceda fino ad 1 grm. nelle ventiquattr'ore. Si prescrivevano anche in macerazione di aceto, di vino o di acquavite.

Esternamente si usa ancora come polvere cospersoria a 2-5 grammi con 5 grm. di amido o di semi di licopodio, e per lozioni in forma di decozione alla dose di 3-5 grm. sopra 100-150 grm. di colatura, con l'aggiunta d' un po' di aceto, o per unzioni in forma d' unguento in 2-5 grm. sopra 20 grm. di sugna.

I semi di sabadilla provengono dal *Veratrum officinale Schlechtendal, o Schoenocaulon officinale Gray, o Asagraea officinalis Lindley, o Helonius officinalis Don.* (*Melanthaceae, Colchicaceae*), pianta del Messico. I frutti di sabadilla consistono di carpelli capsuliformi lunghi tre centim., grossi 2-3 millim. contenenti uno-tre semi, in un invoglio quasi cartaceo pallido-brunognolo; i semi stessi sono oblunghi, forniti di un guscio lucente bruno-nero, acuminati e ricurvi in alto a guisa di sciabola, internamente bianchi o giallognoli, di sapore acre-amaro; promuovono forte sternuto. — Nelle farmacie la sabadilla è sovente un mescuglio di semi, di frutti e di fiori maschi, e nel commercio se ne trova di quella tutta consistente di carpelli vuoti, i quali, però, secondo SCHROFF, agiscono con pari intensità come i semi.

I semi di sabadilla contengono: 1.° la *veratrina* (*Veratrinum*), che vi fu scoperta nel 1818 da MEISSNER, e che vi si trova unita ad acido gallico (PELLETIER e CAVENTOU), ne è il principio efficace più importante, e per la quale si veda l' articolo sul rizoma di veratro bianco pag. 284; — 2.° la *sabadillina* (*Sabadillinum*), scoperta da COUERBE nella veratrina impura, preparata dai semi di sabadilla e non ancora trattata con etere, una sostanza alcaloide che si ricava facendo precipitare la veratrina impura con dell'alcali caustico, e poi bollire nell'acqua, nella quale la sabadillina si scioglie, mentre la veratrina vi resta insolubile: la sabadillina si presenta sotto la forma di stelle prismatiche incolore o di color bianco-rossigno, solubili in alcool ed acqua con forte reazione alcalina, della formola chimica $NC_{20} H_{13} O_5$ (LÖWIG); notisi, però, che oggi ancora da molti come da TURNBULL e da SCHROFF si sostiene, non essere la sabadillina differente dalla veratrina, e rappresentare essa soltanto una veratrina impura, e quindi più debole, e che, d' altro canto, nel commercio la sabadillina si trova spesso anche sotto il nome di jervina; — 3.° la *sabatrina* (*sabatrinum*), scopertavi da DRAGENDORFF e WEIGELIN; — 4.° l'*acido sabadillico* (*Acidum sabadillicum*), un acido grasso cristallino, volatile, scopertovi da PELLETIER e CAVENTOU; — 5.° l'*acido veratrico* (*Acidum veratricum*), di cui parlammo già nel § 654, e che vi fu scoperto da MERCK; — e 6.° due resine scoperte da MEISSNER, alle quali CLARUS attribuisce una gran parte all' azione di questa droga.

La *farmacia* possiede in ispecie l' *unguento di sabadilla* (*Unguentum Sabadillae*), officinale come *unguento contro i pidocchi* nella farmacopea

austriaca, che si compone di 12 p. di unguento semplice consistente di cera e sugna, di 3 p. di semi di sabadilla polverizzati e di $^1/_8$ p. di olio etereo di lavendula. — Altre farmacopee prescrivono anche tinture ed estratti di semi di sabadilla, i quali preparati sono, però, completamente superflui.

10. *Radice o Bulbo e Semi di Colchico.*

Radix s. Bulbus et Semina Colchici.

§ 659. — **Parte fisiologica e tossicologica.**

Il principio efficace del colchico è la *colchicina,* ma anche la *colchiceina* e l'olio grasso di colchico non sono senza influenza sulla azione complessa del colchico.

Il colchico usato *internamente,* produce in piccola dose nella *bocca* e nelle *fauci* un senso di bruciore e di grattamento, secondo Aldridge anche salivazione, e nello *stomaco* ed *intestino,* se le dosi furono più volte ripetute, una più o meno considerevole irritazione, accompagnata da nausea, vomito e diarrea, con grande sensibilità del ventre alla pressione. Dopo le dosi più grandi subentrano i fenomeni di una *gastro-enterite tossica acutissima,* con dolori spontanei assai violenti nell'epigastrio, coll'intolleranza per le più piccole quantità d'acqua (che deglutite appena, provocano un doloroso e spastico, ma inane conato di vomito), con meteorismo e diarrea sanguigna e spesso anche tenesmo all'ano. È interessante, del resto, che i fenomeni dell'avvelenamento si presentano di solito non subito, ma soltanto dopo parecchie ore decorse dall'ingestione del colchico. Bisogna riconoscere a questo acre veleno anche un'*azione cumulativa* sullo stomaco ed intestino, giacchè spesso l'uso della tintura e dell'estratto alcoolico di colchico non produce diarrea, se dati nelle dosi minori, che dopo molti giorni di uso continuato, e Mann vide avvenire così perfino un avvelenamento letale, dopo che poco a poco si erano consumati 14 grammi di tintura di colchico. Jones riconosce al colchico anche una vera azione *colagoga,* che aumenti la secrezione della bile nel fegato, mentre io credo, dietro proprie osservazioni in proposito, trattarsi semplicemente di aumentata escrezione della bile per l'accresciuto movimento peristaltico degli intestini e la risultantene aspirazione del contenuto de' condotti biliferi.

Quanto alla *circolazione* e *respirazione,* si osserva spesso dopo le piccole dosi del colchico una diminuzione della frequenza di polso (Maclagan, Schroff) e degli atti respiratorii; ma dopo quelle maggiori, che irritano più violentemente lo stomaco ed intestino, la frequenza di polso e di respirazione aumenta regolarmente per la febbre più o meno gagliarda con notevole *aumento della temperatura,* che dipende dalla gastro-enterite acuta. Si noti, però, che le dosi grandissime, che uccidono presto per la violenza della gastro-enterite, invece della febbre con aumento della temperatura producono subito i fenomeni di *depressione del-*

cuore e de' polmoni, pallore e freddo della cute con polsi piccoli e deboli, con ansia ed oppressione di petto. Minori gradi di febbre si sviluppano molto facilmente anche dopo le piccole dosi di colchico, quando si continuano per lungo tempo, come io stesso più volte potei dimostrare al letto dell'ammalato; in nessun modo potrei riconoscere nel colchico quell'azione antipiretica che parecchi gli attribuiscono, perchè le piccole dosi ripetute riescono presto irritanti e piuttosto producono la febbre, ed un abbassamento effettivo della temperatnra si osserva solo dopo le grandi dosi tossiche.

Da Störck in poi si attribuì al colchico una speciale influenza sulla pelle e sui reni. Quanto alla *pelle*, la funzione di essa si credeva maggiormente eccitata per il colchico; la perspirazione insensibile ne doveva essere accresciuta, e spesso spinta fino ad inesplicata *diaforesi* (Maclagan); d'altro canto, Faraday osservò perfino lo sviluppo di un esantema rosso dopo l'uso del colchico, dovuto, senza dubbio, all'azione irritante che il colchico per mezzo del sangue esercita sulla cute. Ma se abbondante sudore non fu osservato sopra individui sani su cui si sperimentò il colchico, non lice attribuire ad esso la diaforesi che dopo il suo uso si crede di veder sovente aumentata nel reumatismo acuto delle giunture: perchè questa malattia produce da sè copiosissimi sudori. Del resto, ne' casi in cui il colchico fu dato in una dose da produrre febbre gagliarda, il sudore finale può mettersi benissimo a conto della risoluzione della febbre anzichè attribuirsi ad una particolare influenza del colchico sulla pelle. — Lo stesso incirca vale della sua azione sui *reni*. Il colchico era decantato contemporaneamente come un ottimo *diuretico* (Störck, Rickart); ma sopra gl'individui sani, sottoposti all'uso sperimentale del colchico, nè Clarus nè Schroff, nè *io* potemmo constatare un aumento quantitativo delle orine; (che, però, non è nemmeno da attendersi nell'uomo veramente sano senza che egli beva di più, giacchè non può cacciare più acqua di quella necessaria alla tensione de' suoi vasi); dopo le dosi grandi piuttosto si sviluppa *stranguria* e perfino *ematuria*. Un aumento della diuresi, però, potrà aver luogo anche senza colchico, in ammalati di reumatismo acuto, come potrà avvenire dopo la febbre violenta da colchico, allorquando il processo febbrile sarà terminato: sono poche le malattie acute, in cui bevendosi di più dopo finita la febbre non crescano le orine. — Riguardo poi all'*aumento dell'urea e dell'acido urico* nelle orine, trovato da Chelius e confermato da Maclagan, Lewins e Krahmer, *io credo* maggiormente ancora, *che esso derivi dalla febbre e non dal colchico*, provenga la febbre dalla malattia acuta che si vuole curare col colchico, o risulti essa dalla irritazione gastro-enterica prodotta dal colchico stesso. Si noti bene che il colchico non accresce tanto sicuramente l'eliminazione dall'organismo dell'urea e dell'acido urico ivi formati e depositati in eccesso, quanto ne aumenta addirittura la produzione, risvegliando la febbre ed accrescendo quindi la combustione organica. Con questo modo di vedere si concordano anche le osservazioni negative di Graves, di Lehmann, di Becquerel, e di Böcker, che *non videro aumentare l'urea dopo l'uso del colchico*, e quelle parimenti negative di

Schroff riguardo all'acido urico, che non crebbe in nessuno dei sessanta casi, in cui si sperimentò il colchico sopra uomini e sopra animali senza che producesse febbre di qualche entità e di qualche durata. Debbo, infine, avvertire che anche l'aumento nelle orine dell'acido urico e degli urati, come pure dell' urea, è in molti casi solo apparente e *relativo*, dovuto cioè, alla diminuzione dell'acqua ed alla risultantene scarsezza delle orine, in quanto che la produzione ed eliminazione giornaliera di quei prodotti di combustione può non essere nemmeno aumentata nelle ventiquatt'ore.

Quanto al *sistema nervoso*, il colchico nelle piccole dosi non produce nessun effetto evidente; secondo Köhler, agirebbe specialmente come deprimente i nervi vasomotorii; secondo Werber, sopirebbe i *nervi sensibili* della pelle e degli organi del movimento, segnatamente delle giunture, ciò che non mi riuscì di confermare. Anche nelle dosi grandi l'influenza narcotica sul sistema nervoso, che fu alquanto esagerata da Gairdner, è meno grande di quella degli altri narcotici; la intensa cefalea, il susurro negli orecchi, la contrazione delle pupille, la sospensione transitoria della facoltà visiva, il delirio, la lipotimia, la diminuzione della sensibilità, da cui sembra dipendere la sospensione dei movimenti riflessi, la debolezza degli arti inferiori e le convulsioni generali che spesso precedono la morte, sono i fenomeni nervosi che più facilmente, ma non costantemente, si osservano nei casi di avvelenamento per il colchico.

Warncke, che ammette due forme di avvelenamento da colchico, quella con prevalenti fenomeni gastro-enterici, e quella distinta per fenomeni spinali, osservò dapprima spasmi clonici nelle dita e poi forte spasmo tetanico generale, con contrattura prevalente de' muscoli della mascella ed alle estremità superiori, fenomeni che si devono derivare da un'affezione del midollo spinale, il quale, secondo Warncke, soffrirebbe costantemente, mentre la mancanza o mitezza de' fenomeni cerebrali, dipendenti forse solo dalla stasi cerebrale, dimostrano che il cervello non è colpito dall'azione diretta del colchico.

Ne' casi d' avvelenamento il cadavere mostra i segni di avanzata ed acuta gastro-enterite; iperemia da stasi ne' polmoni, reni, fegato e cervello; secondo Warncke, vi ha anche rammollimento acuto (infiammazione) del midollo spinale. I cadaveri si putrefanno molto presto.

La *colchicina* agisce sull' organismo in modo simile al colchico intiero, ma la sua azione non influenzata dalla colchiceina si può studiare più netta. — È constatato che la colchicina anche per sè agisce come un forte *emetico* e specialmente *drastico*, e che facilmente produce gastro-enterite (Geiger, Schroff). Portata nel naso, la colchicina non produce sternuto, ciò che la differenzia dalla veratrina. — Il *cuore*, che, secondo Albers e Krahmer, non ne viene influenzato, mostrerebbe, secondo Hoppe, in principio un leggero eccitamento, e poi una depressione della sua attività; i vasi e specialmente i capillari, presenterebbero, secondo Hoppe e Köhler, per la influenza della colchicina sui nervi vasomotorii, ora ristringimento ed ora dilatazione. Il sangue nei casi di avvelenamento letale si mostrò nero-piceo (Seidel). — La *respirazione*

ne viene, secondo ALBERS, costantemente difficoltata, ma KRAHMER non osservò, dopo 1 centig. di colchicina, nessuna influenza sulla respirazione. — Quanto al *sistema nervoso*, secondo ALBERS, la colchicina nelle dosi maggiori deprime od abolisce completamente la sensibilità della pelle, *assopendo i nervi sensitivi;* essa, inoltre, *paralizza l'attività dei muscoli volontarii,* senza che questa paralisi del moto sia preceduta da convulsioni. ASCHOFF, però, BLEY e SCHROFF videro anche dopo la paralisi subentrare convulsioni generali o scosse parziali, che precedevano la morte degli animali sottoposti allo sperimento. — ASCHOFF e BLEY constatarono chimicamente la presenza della colchicina nel sangue, come pure nel fegato, nel cuore, ne' polmoni e nei reni, ed ASCHOFF avverte, che essa produce localmente una più o meno grave irritazione, pure agisce letalmente solo dopo assorbita nel sangue. — La colchicina viene *eliminata* per le orine.

La *colchiceina* è pure un forte veleno, ma non è finora abbastanza studiata. Secondo OBERLIN, 1 centigrm. uccide i conigli entro dodici ore incirca; 5 centigrm., però, avrebbero effetto mortale entro pochi minuti, producendo fenomeni di paralisi.

L'*olio grasso di colchico* agirebbe, secondo OBERLIN, in ispecie come un forte purgante, e contribuirebbe all'azione localmente irritante e così prevalentemente drastica acre del bulbo e dei semi di colchico.

La *terapia dell'avvelenamento* da colchico si basa in ispecie sulla somministrazione dell'*acido tannico*, che, secondo SCHACHT e BLEY, renderebbe inefficace la colchicina, precipitandola, e che giova certamente anche come astringente, diminuendo l'iperemia e la secrezione intestinale. — LEROY vantò in ispecie la sua *acqua jodata*, composta di jodo puro (centigrm. 20), joduro di potassio (grm. 2) ed acqua distillata (grm. 400), di cui si prenderebbero parecchi cucchiai ogni 2-5 minuti. Oltreciò, si dovrà ricorrere per la gastro-enterite violenta al latte, ai mucilaginosi ed agli oleosi, e se l'intolleranza dello stomaco è massima, all'acqua di lauroceraso con idroclorato di morfina.

§ 660. — Parte clinica.

Internamente il colchico si è vantato utilissimo e da molti ancora si adopra, ed in parte non senza vantataggio:

1.° Nella *gotta* e nel *reumatismo acuto*, e *subacuto cronico*, delle giunture, de' muscoli, delle guaine de' tendini o nervi, de' legamenti, ecc. Era sopratutto MACLAGAN che sperò la pronta risoluzione e completa guarigione di queste malattie dall'aumento della diaforesi e diuresi con accresciuta eliminazione dell'acido urico dall'organismo, come sperò la diminuzione della febbre dall'azione del colchico sul cuore e l'assopimento de' dolori dalla sua azione sui nervi sensitivi. Quanto all'effetto antifebbrile del colchico, il medesimo fu da me praticamente smentito. L'effetto sedativo dei dolori mi sembra stia in nesso più col miglioramento del processo locale, anzi che esser diretto. L'effetto principale, quello della più pronta risoluzione della malattia, è assai inferiore a quanto da molti

si asserisce, ma se il medesimo è più illusorio che reale nel reumatismo acuto, il quale guarisce spontaneamente, non lo si può negare del tutto per la gotta e per il reumatismo cronico, benchè non lo si sappia sicuramente spiegare colle nozioni sulla azione fisiologica del colchico. Che nella gotta, in cui l'acido urico si accumula davvero nell'organismo e quindi diminuisce nelle orine avanti gli attacchi violenti, il colchico giovi per l'aumentata escrezione di questo, sarebbe una buona spiegazione, ma dalle esperienze fisiologiche è smentito il preteso aumento per il colchico della eliminazione dall'organismo dell'acido urico ivi in eccesso accumulato, e lo stesso si può applicare anche al reumatismo cronico.

Ora considerando empiricamente la questione, noi vediamo che Husson, Want, Homen, Smith, Balber, Locker, Lobstein, Fievée, Boissière, Trousseau, Clarus, Posner, Joiyeux, Bullar e Tommasi hanno avuto l'occasione di osservare dei *casi di gotta,* che col colchico miglioravano davvero, e benchè le nostre proprie sperienze sul colchico nella gotta siano, come quelle di Clarus e Schroff, non troppo favorevoli alla fama di questo rimedio, pure non vogliamo mettere in dubbio l'esattezza di quelle osservazioni, nè vogliamo in tutti quei casi riferire il miglioramento al *post hoc.* Anzi, noi crediamo volontieri si possa ammettere con Smith, Clarus e Trousseau, che tutto il vantaggio del colchico nella gotta dipenda semplicemente dalla sua azione purgativa, e che dunque questo rimedio non sia preferibile ad altri drastici che indebolendo l'ammalato gottoso allontanano gli attacchi di gotta acuta; ci sarebbe più difficile attribuire con alcuni altri autori il vantaggio alla non considerevole diminuzione del numero dei battiti cardiaci: piuttosto il rinforzamento dell'azione cardiaca ed un aumento della circolazione periferica per accresciuta vis a tergo, potrebbe contribuire a sciogliere gli attacchi acuti della gotta. Io credo che gli accessi di gotta siano dovuti a trombosi de' minimi e strettissimi vasi nutritizii delle cartilagini per urato sodico in località prodotto, ma che per la lentissima corrente in questi vasellini che non portano nemmeno globuli sanguigni, non ha potuto abbastanza presto eliminarsi, e quindi precipita e trombizza: un rimedio che favorisce la corrente in questi vasellini, dovrebbe molto contribuire alla risoluzione dell'attacco gottoso. Credo finalmente ancora che il colchico possa in certo modo giovare contro la gotta anche *per la febbre artificiale* che sovente produce, la quale accresce la combustione dell'eccessivo materiale nutritizio albuminoso, spingendo l'ossidazione anche ad un grado più elevato di quello che si suole trovare nei torpidi gottosi. In nessun modo, però, il colchico vale contro la gotta quello, che alcuni credevano. Anzi, se consideriamo che molti gottosi di Trousseau se non ne avvantaggiarono affatto, e con un attacco più violento e più ostinato pagarono la tregua prolungata (prolungata davvero per il rimedio ?), il colchico perde molto della importanza che gli fu data artificialmente nella terapia della gotta. Notisi finalmente, che in generale si attribuisce al colchico piuttosto un effetto contro gli *accessi gottosi, ma non già contro il vizio costituzionale stesso* del gottoso.

Nel *reumatismo cronico* e *subacuto,* il colchico fu vantato da molti

anche più utile che nella gotta, e gli sono veramente molto favorevoli le osservazioni di TROUSSEAU, di TOMMASI e quelle di SCHROFF sopra alcuni casi di ischialgia reumatica (neurilemmite reumatica): ma certamente anche qui i vantaggi sono assai minori di quanto ammettono WERBER e POSNER. *Io stesso* credeva in qualche caso di averne pure avuto vantaggio, ma moltissime altre volte poi non ne vidi nessun effetto. TROUSSEAU attribuiva i suoi successi curativi pure soltanto all'azione purgativa del colchico.

Quanto poi alla *poliartrite acuta,* così detto *reumatismo acuto,* in cui l'acido urico viene sovente in maggiore quantità eliminato dai reni e dalla pelle sudante per il processo morboso medesimo, senza colchico e senza altri rimedii (posto che nel dato caso l'aumento degli urati nelle orine non sia relativo alla loro scarsezza e densità), non si aveva nemmeno teoricamente motivo di magnificare il colchico: il reumatismo acuto guarisce spontaneamente, se l'infermo si tiene preservato dalle influenze nocive. In questi casi io ritengo il colchico addirittura per controindicato, perchè irritando lo stomaco ed intestino potrebbe accrescere la febbre violenta, e siccome il reumatismo acuto non è malattia degli organismi robusti, ma più facilmente si trova negli anemici, così potrebbe perfino favorire le recidive di questa malattia. Anche TROUSSEAU, CLARUS e SCHROFF sono piuttosto ostili all'uso del colchico nel reumatismo acuto.

2.° Nella *stitichezza* di grado elevato, ed anche nella *coprostasi abituale da torpore intestinale,* dove il colchico si raccomanda da WERBER assieme all'aloe, alle coloquintidi e ad altri drastici acri. È fuori dubbio che il colchico giova a produrre la scarica alvina, e lo si dia pure nella stitichezza transitoria: ma lo sconsiglio caldamente nella coprostasi abituale da torpore intestinale, al pari di tutti gli altri drastici irritanti, i quali giovano momentaneamente, ma accrescendo sempre più il torpore de' muscoli intestinali per la ripetuta irritazione flogistica della mucosa enterica ed il risultante edema della tonaca muscolare, nuocciono recisamente all'ammalato, rendendo sempre più necessarii i drastici forti ed accrescendo il torpore al punto da risultarne completa paralisi intestinale.

3.° Nelle *idropisie,* dove gioverebbe in ispecie per la sua azione diuretica, negatagli, del resto, completamente da SCHROFF e CLARUS. Era sopratutto STÖRCK che introdusse il colchico nella cura delle idropisie: ZACH, KRAFT, PLENCK, COLLIN e più tardi MURRAY e MACLAGAN lo seguirono ed anche WERBER raccomanda il colchico specialmente nell'idropisia delle articolazioni, della pelle, dell'addome (ascite) e del torace (idrotorace, idropericardio), dipendente da una « diatesi reumatica od artritica » (? !). Noi che non vogliamo negare completamente l'effetto diuretico del colchico, ma lo riconosciamo assai debole, ne potremmo sperare efficace l'uso solo nelle idropisie dipendenti da *torpore renale,* e dopo tolta la causa principale della stasi e del trasudamento (idrope da idremia); certamente non lo preferiremo mai alla scilla, alle bacche di ginepro, all'acetato di potassa, ecc., là dove è indicata la diuresi.

Si usò il colchico ancora, ma senza alcun vantaggio:

4.° Nell'*uremia* e quindi specialmente nella *nefrite acuta o cronica di Bright*, nelle quali condizioni Maclagan vantò il colchico come un rimedio quasi specifico contro i fenomeni uremici, il sopore, il coma, le convulsioni, ecc., a causa del preteso aumento nell'eliminazione dell' urea dall'organismo. Specialmente utile doveva essere nella idropisia brightica che si osserva dopo la *scarlattina* ed oltreciò, secondo Clarus, anche nel *colerotifoide,* che egli attribuiva ad uremia.

5.° Nel *diabete mellito*, contro cui lo raccomandarono inutilmente Willis e Puchelt.

6.° Nella *leucorrea cronica* e nella *gonorrea,* dove Eisenmann e Ritton lo raccomandarono unito ad oppio.

7.° Nell'*amenorrea,* dove se ne sperava un'azione eccitante sugli organi sessuali della donna.

8.° Nel così detto *asma umido,* dipendente da *broncoblennorrea,* o da *malattie del cuore* con idrorrea polmonare ed idrotorace, dove il colchico doveva agire parte come diuretico, parte come antispasmodico, e parte come espettorante e calmante l'azione esagerata del cuore, la quale ultima in queste circostanze richiede piuttosto un mezzo rinforzante ed eccitante, anzichè uno deprimente: per fortuna il colchico nelle piccole dosi eccita leggermente il cuore prima di deprimerlo. Werber vorrebbe se ne facesse uso nell'asma da broncospasmo, dipendente da gotta.

9.° Nelle *flogosi acute delle vie respiratorie*, specialmente nella *bronchite catarrale acuta,* nella *pneumonite,* nella *pleurite,* ecc., dove si sperava un vantaggio dalla sua azione deprimente sulla frequenza del polso e delle respirazioni (Aran, Weatranhead, Haden, Lewins), ma dove può più nuocere che giovare.

10.° Nelle *dermopatie croniche,* specialmente urticaria e prurigine (Maclagan), come pure negli eritemi e negli eczemi cronici e subacuti, ecc. (Rayer).

11.° Nelle *oftalmiti acute* e *croniche.*

12.° Nelle *affezioni sifilitiche dolenti*, specialmente contro i dolori osteocopii.

13.° Nelle *neuropatie di conducibilità*, specialmente nella corea e nell'isterismo.

14.° Nell'*elmintiasi intestinale*, specialmente contro la *tenia*, contro la quale è molto incerto ed in ogni caso non giova più di altri drastici acri.

Esternamente si usano il colchico od i suoi preparati specialmente nella gotta, nel reumatismo e nelle neuralgie; come pure nelle dermopatie croniche e contro i pidocchi e le piattole.

La *colchicina* si può somministrare *internamente* in tutti i casi in cui si vuole dare il colchico, ma finora non è stata messa in pratica che da pochi. Guensberg la sperimentò nella *gotta*, ed oltre l'azione intensamente purgativa ed irritante del colchico sull'intestino, crede di aver osservato dopo il suo uso anche una grandissima diminuzione nella fre-

quenza degli attacchi: individui che solevano soffrirne ogni due tre mesi, ne rimasero dopo risparmiati per oltre un anno.

Dose e modo d'Amministrazione. *Internamente* il colchico in sostanza è ora giustamente fuori di uso, perchè troppo pericoloso per lo stomaco e gli intestini; altre volte si dava il bulbo a 10-30 centigrm. per volta, ed a $^1/_2$-1-2 grm. al giorno, ed i semi di colchico a 5-15 centigrm. per dose ed a $^1/_4$-1 grm. al giorno, l'uno e gli altri di solito in polvere od in pillole. Preferendo la infusione si prescrivevano 1-2-3 grm. del bulbo e $^1/_2$-1 grm. di semi di colchico sopra 150 grm. di colatura. Oggi si adoperano quasi esclusivamente i preparati del colchico, riguardo alle dosi dei quali si veda il § seguente. — Anche *esternamente* il colchico in sostanza non si usa più, fuorchè in forma di polvere o di unguento contro i pidocchi.

La *colchicina* si dà nel miglior modo in pillole, a 1-2-3 milligrm. per dose, più volte al giorno.

§ 661. — Parte farmaceutica.

Il bulbo ed i semi di colchico provengono dal *Colchicum autunnale L.* (*Melanthaceæ R. Brown, Colchicaceæ De Cand*).

Il *bulbo* è del volume d'una castagna, grosso circa 2 centimetri, consistente, ovale, da un lato più convesso, dall'altro più appianato, fornito di un solco longitudinale, alla base con radici secondarie fibrillose, esternamente bruno-giallo, internamente bianco, carnoso, succulento, e, quando è fresco, di odore disaggradevole e di sapore acre amaricante. — I *semi* sono rotondeggianti, del volume di un grano di miglio, per una stria sporgente divisi in due metà, duri, finchè freschi di color bianco, dopo essiccati bruno-neri, di odore disaggradevole, di sapore acre amaro.

Per la preparazione de' singoli preparati di colchico, i *semi maturi* sono preferibili al bulbo, perchè si conservano meglio e la proporzione delle loro parti componenti è più costante (Barlow, Maclagan). Invece, non bisogna credere che il bulbo sia sempre meno dei semi ricco di colchicina; Schroff, almeno, trovò che il bulbo fresco raccolto nel settembre ed ottobre, al tempo della fioritura, è più forte dei semi, mentre è abbastanza constatato che il bulbo vecchio conservato perde in forza e diventa più debole de' semi. È da notarsi che altre volte si credeva doversi i bulbi raccogliere nel giugno e luglio (Maclagan consiglia la metà di luglio come il tempo più opportuno), nella quale epoca, secondo Schroff, il bulbo sarebbe meno forte che nell'autunno, quando fiorisce.

Il colchico contiene la colchicina, la cholchiceina, l'olio grasso di colchico, una materia estrattiva gialla, gomma, glutine, cellulosa, amido e, sopratutto, molta inulina. Melandri e Moretti hanno ottenuta dai bulbi del colchico un'altra sostanza ancora, che intanto si crede possa essere identica colla veratrina. — Un buon bulbo di colchico assume colla tintura di guajaco un bel colore azzurro, che da Thomson è attribuito al glutine, da Maclagan all'albumina; esso dimostrerebbe che i bulbi non

furono asciugati ad una temperatura superiore ai 180^0, e quindi sarebbero bene conservati (?). Colla tintura di jodo il colchico prende un colore bruno, col cloruro di platino sciolto un precipitato giallo.

La *colchicina* (*Colchicinum*), scoperta da Pelletier e Caventou, che, però, la credettero identica alla veratrina, e poi nel 1833 riconosciuta come una sostanza a sè da Geiger e Hesse, è una sostanza polverulenta, cristallina, gialla, inodora, di sapore amaro-intenso, solubile in acqua e meglio ancora nell'alcool, difficilmente nell'etere, che si fonde a mite calore ed a temperatura elevata si decompone; la sua reazione chimica è debolmente alcalina, e se Geiger e Hesse la proclamarono direttamente un alcaloide, Aschoff, Bley e Hübschmann la ritengono una sostanza indifferente, ma essa dà sali cogli acidi, per cui gli atti inquisitorii sulla sua natura non si possono fin oggi dir chiusi. — Coll'acido nitrico concentrato si tinge in azzurro o violetto, la quale tinta passa poco a poco in verde d'ulivo ed in giallo; coll'acido solforico si tinge in bruno-giallo, ma non in violetto (differenze fra la colchicina e la veratrina). — La colchicina *si prepara*, secondo Hübschmann, nel miglior modo, estraendo i semi di colchico col triplo e mezzo peso di alcool di 90$^0/^0$, distillando il liquido e precipitando la colchicina dal residuo della distillazione con carbonato di potassa. Per mezzo di etere poi si levano le aggiunte resinose ed estrattive, e finalmente si rettifica tutto ancora con acido solforico diluito che ne separa le ultime tracce di resina.

La *colchiceina*, scoperta da Oberlin ne' semi di colchico, è una sostanza cristallizzante in laminette ed aghi incolori di splendore madreperlaceo, inalterabile all'aria, quasi insolubile nell'acqua fredda, poco solubile nell'acqua bollente, solubile facilmente nell'alcool, etere, cloroformio, liquore di potassa caustica e di ammoniaca caustica, senza reazione alcalina. L'acido nitrico concentrato scioglie la colchiceina con colore giallo intenso, che passa presto in violetto e per rosso-oscuro e rosso-chiaro ritorna al giallo; l'acido solforico concentrato la scioglie pure con color giallo, il quale anche con molta acqua resta giallo, mentre dal liquido si depositano fiocchi bruni; l'acido cloridrico la scoglie con colore giallo-chiaro e l'acido acetico senza colore. — La colchiceina *si prepara* trattando la soluzione di colchicina impura con acido cloridrico, col che la medesima assume un color giallo-intenso, ed evaporata nel bagnomaria precipita la colchiceina come una massa giallognola che sciolta nell'alcool, si cristallizza.

La *farmacia* possiede i seguenti preparati di colchico:

1.° *Tintura di semi di colchico* (*Tinctura seminum colchici*), che si prepara digerendo 5 p. di semi di colchico in 24 p. di alcool, per tre giorni, e si dà a 10-30 gocce per volta, tre-quattro volte al giorno. È il preparato più usato di colchico.

2.° *Vino di semi di colchico* (*Vinum seminum colchici*), che si prepara digerendo 2 p. di semi di colchico per dieci giorni con 12 p. di vino di Malaga, e filtrato si dà a 10-60 gocce per volta. È dopo la tintura il preparato più da raccomandarsi del colchico.

3.° *Aceto di semi di colchico* (*Acetum seminum colchici*), che si prepara digerendo 1 p. di semi di colchico per tre giorni con 9 p. di aceto; è giallo-bruno e si dà a 10-60 gocce.

4.° *Ossimiele di colchico* (*Oxymel Colchici*), che si prepara aggiungendo 2 p. di miele ad 1 p. di aceto di semi di colchico, e si dà a piccoli cucchiarini.

5.° *Estratto acido di semi di colchico* (*Extractum Seminum Colchici acidum*), il preparato preferito da MACLAGAN, che si prepara macerando per tre giorni con frequente agitazione del recipiente 1 p. di semi di colchico in 8 p. di aceto, filtrando e spremendo; poi si tratta in modo uguale il residuo con 4 p. di aceto; finalmente i due liquidi si uniscono e si evaporano alla consistenza di un estratto sciropposo, bruno-nerastro, solubile con color bruno nell'acqua. Si dà a 10-30 centigrm. in pillole e soluzione.

Oltre a questi preparati, vi hanno ancora degli altri più o meno superflui: così la *tintura di fiori di colchico* (*Tinctura florum colchici*) introdotta da FORGET e vantata pure da DESCHAMPS, la quale è attiva parimenti per la colchicina, dimostrata da REITHNER nei petali e nelle antere del colchico; così tutte le preparazioni suddette che, invece di essere fatte dai semi, hanno per base il bulbo di colchico; così anche l'estratto alcoolico di semi di colchico del codice francese, ed il succo di colchico della farmacopea londinese; così il *saccarato di colchico* del JOYEUX, vantato specialmente nella gotta ed anche nel reumatismo acuto (!), il quale si prepara dal succo fresco spremuto dei fiori di colchico, di cui 1 parte viene commista con 5 p. di zucchero e prosciugata nel vuoto; si darebbe alla dose di 20-50 centigrm., dieci volte al giorno, e la dose giornaliera media sarebbe di 4 grammi; con questo preparato si potrebbe frazionalmente introdurre molto colchico senza offendere troppo le vie digerenti.

Il colchico entra, inoltre, in una quantità di rimedii segreti antigottosi, specialmente anche nelle *Blairs gout pills* e nell'*Eau médicinale de Husson.*

11. *Radice di Sanguinaria. Puccoon.*

Radix Sanguinariæ.

§ 662. — **Parte fisiologica.**

Uno dei principii attivi, e probabilmente il più efficace, della radice di sanguinaria è la *sanguinarina.* Di minore importanza pare la resina e l'olio della sanguinaria. Ma siccome l'azione fisiologica della sanguinarina non è finora abbastanza studiata ed assicurata, esporremo prima quella della radice di sanguinaria che è alquanto meglio conosciuta.

Internamente la radice di sanguinaria produce in *piccole dosi* un senso di calore nella bocca ed accresce la salivazione; irrita anche lo stomaco, produce un senso di calore all'epigastrio, iperemia delle pareti

gastriche, aumento della secrezione gastrica e del movimento peristaltico, onde possono risultare un aumento dell'appetito ed un acceleramento della digestione (VAN DER ESPT). Assorbito il principio efficace, accelera alquanto la circolazione, attivando la funzione del cuore e dei vasi ed accresce, secondo GIBB, tutte le secrezioni, in ispecie quelle della mucosa bronchiale e del fegato (?), per cui è considerata da EBERLE e TULLY come un rimedio espettorante e colagogo, mentre agirebbe pure come un buon diuretico e favorirebbe la mestruazione. Quanto alla sua azione in piccola dose sul sistema nervoso, GIBB la chiama un « piacevole *eccitante cerebrale* » (?).

Dosi più grandi (di $^1/_2$-1 grammo) producono il senso di bruciore molesto nello stomaco, sete tormentosa, nausea, vomiturizioni, vomito violento e diarrea con generale debolezza muscolare; la frequenza di polso viene diminuita, la forza del cuore indebolita; vertigine, perturbamenti della visione completano il quadro morboso. In dosi ancora più grandi tutti questi sintomi si presentano in maggiore intensità, e con forte gastralgia e prostrazione paralitica può avvenire perfino la morte. GIBB sostiene che le dosi maggiori producono nelle donne anche menorragia, e, secondo i selvaggi dell'America settentrionale, perfino ninfomania; riferisce che quattro individui morirono in seguito a dosi eccessive della tintura di sanguinaria coi sintomi di una violenta gastrite e grave narcosi, spinta fino a collasso, che talvolta sarebbe preceduto da una rigidezza spastica di tutti gli arti.

Sperimentando la sanguinaria in dose letale sugli animali, GIBB notò, oltre i surriferiti fenomeni, ancora diarrea sanguigna, injezione della congiuntiva, dilatazione delle pupille, convulsioni, coma e respirazione stertorosa come foriera della morte. La frequenza di polso, in principio diminuita, più tardi aumentò di nuovo, mentre indebolì viemmaggiormente la forza del cuore. Un gatto giovane morì dopo circa 4 grm. entro quattro ore, un cane adulto dopo circa 15 grm. entro due ore, e l'autopsia mostrò macchie rosse e rammollimento flogistico delle pareti gastriche ed enteriche.

Esternamente, la sanguinaria spiega proprietà caustiche se applicata su *mucose* o sulla *cute* priva di epidermide, come su piaghe, ecc. Portata nel *naso*, produce un forte senso di calore nel medesimo e ripetuto sternuto.

La *sanguinarina*, usata per sè sola, produce nelle dosi modiche forte vomito e diarrea, nelle dosi più grandi i fenomeni di una violenta gastro-enterite, vertigine, ambliopia, ritardamento del polso e paralisi generale (HUSEMANN). Anche nelle piccole dosi, se usata per lungo tempo, diminuisce la frequenza di polso, onde EBERLE crede di poterla dichiarare simile nella sua azione alla digitale. I più importanti sperimenti fisiologici colla sanguinarina furono fatti ultimamente da WEYLAND sotto la guida di BUCHHEIM; erano diretti specialmente sulla azione della medesima sul cuore ed eseguiti mercè l'injezione ipodermica. Notisi, però, che furono fatti sulle rane. Si osservarono diminuzione nella frequenza delle respirazioni e delle contrazioni cardiache, che si spinse fino all' arresto completo di queste

funzioni; immobilità, talvolta leggeri crampi clonici, mancanza di reazione volontaria a stimoli ordinarii, reazione debole a stimoli molto forti (forse per diminuita sensibilità), diminuzione notevole e perfino abolizione completa dell'attività riflessa involontaria, anche dopo piccole dosi. L'eccitamento de' nervi motorii colla corrente elettrica, è seguito da una debolissima contrazione de' muscoli; l'eccitamento diretto dei muscoli volontarii colla corrente, induce, però, in essi una vigorosa contrazione, se la dose era piccola, e nessuna affatto, se la dose era molto grande. I muscoli imbibiti di una soluzione di sanguinarina, non rispondono agli stimoli, ed applicata in questo modo, la sanguinarina, uccide il muscolo quasi così presto come la veratrina e la delfinina. Il cuore già arrestato riprende qualche contrazione debolissima all'influenza diretta dell'aria atmosferica, aprendosi il torace, ma solo per pochi minuti, e la corrente elettrica non produce che una debolissima contrazione del muscolo cardiaco, anche in rane avvelenate con una dose piccola, colla quale rimase conservata la contrattilità elettrica in tutti i muscoli volontarii.

Da tutte queste nozioni sull'azione fisiologica della sanguinarina, io credo si possa conchiudere, che essa è un veleno specialmente del cuore, e che uccide arrestando i movimenti di questo, non che quelli della respirazione. La sanguinaria agisce, senza dubbio, sul midollo spinale ed oblungato, ma non risparmia neppure i nervi periferici, almeno quelli del moto, ed in ultimo uccide anche i muscoli volontarii, se fu introdotta, cioè, in dose sufficiente. L'arresto del cuore può dipendere in parte dalla azione del veleno sul midollo oblungato, ma in buona parte dipende certamente (e forse primieramente) dalla sua azione direttamente velenosa sul miocardio; l'arresto della respirazione sembra in grandissima parte secondario alla paralisi del cuore ed a quella del midollo oblungato.

§ 663. — **Parte clinica.**

In terapia la sanguinaria fu usata finora specialmente dagli Americani, ed ognuno si può fare un'idea del numero di malattie in cui la si impiega nel nuovo mondo, se Gibb la considera come un rimedio « nauseante, emetico, espettorante, diaforetico, narcotico, sedativo, stimolante, alterante », che si possa, inoltre, adoperare con vantaggio « come emmenagogo, escarotico, errino, diuretico purgante e antipsorico »! Dovrebbe essere proprio incontentabile chi ne pretendesse di più.

Internamente la sanguinaria si usa con possibile vantaggio, ma senza che io finora la potessi personalmente commendare:

1. Nelle *malattie degli organi respiratorii,* come nella bronchite, nella pneumonite, nel crup laringeo, nella difterite laringea, nell'asma, nella pertosse, ecc., ne'quali casi Gibb la dichiara utilissima come nauseante ed espettorante; solo a febbre molto gagliarda sarebbe controindicata. Anche Victor van der Espt, di Courtray, impiegò la sanguinaria in queste malattie e la vanta molto in piccole e spesso ripetute dosi, specialmente nella bronchite acuta e nella pneumonite. Nel crup e nella difterite della laringe agirebbe come eccellente emetico che rinforzerebbe

piuttosto, anzichè produrre una depressione postuma dell'organismo, ciò che non possiamo credere, vista la sua azione fisiologica sui nervi e muscoli, e specialmente sul cuore.

2. Come *emmenagogo* ne' varii casi di *amenorrea*, e come *rinforzante le doglie del parto*, invece della segale cornuta, nel quale senso gode gran fama in America, dove, però, avrebbe anche molte volte prodotto avvelenamenti letali.

3. Nella *leucorrea* (GIBB), che guarirebbe mercè la sua azione sulla mucosa utero-vaginale.

4. Nella *dispepsia*, dove le piccole dosi potrebbero stimolando giovare, accrescendo l'appetenza per i cibi e migliorando la digestione nel modo da noi sopra indicato (pag. 320 di questo volume).

5. Come *antelmintico*, al quale scopo è usato dai selvaggi dell'America (FENWICK).

Nulla affatto parmi se ne possa attendere:

6. Nell'*itterizia*, dove si spera nella sua pretesa azione colagoga (GIBB, VAN DER ESPT), e dove un giovamento in proposito sarebbe possibile solo nel catarro delle vie biliari o nella colelitiasi.

7. Nel *reumatismo acuto delle giunture* e nella *gotta*, dove gioverebbe come mezzo diaforetico e sedativo (GIBB).

8. Nella *scarlattina*, come diaforetico, stimolante ed alterante (GIBB).

9. Nell'*infezione da malaria*, ed anche come *profilattico delle febbri intermittenti*.

10. Nelle *idropisie* (WERBER), come diuretico.

11. Nelle *dermopatie*, dove dall' uso interno non si può aspettar nulla, ma si può avere qualche vantaggio dall'uso esterno.

Esternamente la sanguinaria si usa in ispecie: — 1.° come *caustico* nei *polipi* del naso, della vagina, ecc. (GIBB, VAN DER ESPT); — 2.° come *escarotico* nelle *piaghe* indolenti torpide, di cattivo aspetto, con molte e flosce granulazioni che giova distruggere e dove si vuole contemporaneamente irritare il fondo e produrre una buona reazione (GIBB, VAN DER ESPT); — 3.° come *irritante cutaneo* in varie dermopatie croniche, sopratutto in quelle con produzione di parassiti vegetali, come pitiriasi ecc., al quale scopo serve in ispecie il succo recente spremuto dalla pianta fresca; — 4.° come *errino* nel *catarro cronico del naso*, e sopratutto dei *seni frontali* (GIBB); — 5.° come *gargarismo eccitante* nella *scarlattina* (GIBB) e nella *faringite difterica* o *cruposa* (VAN DER ESPT); — 6.° contro i *carcinomi*, contro cui è usata specialmente come rimedio del volgo dagli Indiani dell'America.

DOSE E MODO D'AMMINISTRAZIONE. — *Internamente* si dà la polvere come nauseante ed espettorante a 5-20 centigrm., come emetico a $^1/_2$ 1 grm. per dose, in sospensione acquosa, oppure in forma pillolare (per evitare l' irritazione delle fauci); come diaforetico a 30 centigrm. ogni due ore, come stimolante gastrico nella stessa dose una volta o

due volte avanti il pranzo. Si usano anche la infusione e la decozione; la infusione si fa con acqua bollente e poi si macera per quattro ore; s'impiega la radice contusa o polverizzata a scopo emetico nella dose di 10-15 grm. sopra 150-200 grm. d'acqua, e due-tre cucchiai bastano a produrre l'effetto. — Oltreciò, se ne usano varii preparati (vedi il § 664).

Esternamente come caustico od escarotico si usa la polvere sottile in sostanza, o meglio $^1/_2$ grm. di estratto acquoso-alcoolico di sanguinaria in 30 grm. di glicerina; si usa anche l'unguento di 2-3 grm. della polvere sopra 20 grm. di sugna.

La *sanguinarina* si darebbe *internamente* alla dose di 1-5 centigrammi.

§ 664. — **Parte farmaceutica.**

La radice di sanguinaria proviene dalla *Sanguinaria canadensis L.* (*Papaveraceae*), pianta dell'America settentrionale, in ispecie del Canadà, nominata *puccoon* dai selvaggi e menzionata per la prima volta da Cornuti sotto il nome di *Chelidonium maximum canadense acaulon Cornuti* nella sua flora del Canadà, stampata sotto il nome di *Historia Canadensium plantarum* a Parigi nel 1635.

La radice è lunga 8-10 centim., ottusa all'estremità, di solito tortuosa, grossa incirca come un dito, carnosa, rotonda, fornita di radichette color d'arancio, lunghe 5 o più centimetri; esternamente bruno-rossigna, di una tinta quasi rameica, è internamente rossa di sangue e contiene in abbondanza un lattice di color d'arancio. La radice secca del commercio si trova in pezzi lunghi 2-7 centim., raggrinzati, tortuosi, appiattiti, pesanti, di color d'arancio chiaro sulla superficie di rottura, di odore particolare, narcotico, di sapore amaro-acre. Sotto la polverizzazione produce facilmente sternuto (Gibb).

Contiene sanguinarina, porfirossina, puccoina (Wayne), acido chelidonico, albumina, amido, zucchero, lignina, gomma, un olio fisso (giallo, solubile in etere), una resina di color d'arancio ed una sostanza estrattiva. I principii attivi della radice si possono estrarre per mezzo di alcool e di acqua bollente.

La *sanguinarina* (*Sanguinarinum*), scoperta nella radice da Dana di New York, si trova anche nelle foglie e forse anche ne' semi; se è pura, è un alcaloide che si trova in forma di una polvere giallognola, di sapore acre-amaro, di reazione alcalina, appena solubile in acqua, più facilmente solubile in alcool ed etere; precipitabile, con color giallo-rosso mediante la tintura di galle; si fonde al calore; esposta a vapori acidi, prende tosto un colore rosso di sangue, che assumono anche i suoi sali nelle stesse condizioni. La sua formola chimica è: $C_{36}H_{17}N_2O_8$ (Schiel). — La sanguinarina del commercio non è pura, e contiene sempre anche sostanze resinose. — Si prepara estraendo la radice con acido acetico oppure cloridrico, e trattando l'estratto con ammoniaca. Più pura forse la si ottiene preparandola dalla tintura della radice, allungando, cioè, questa con tant'acqua, quanto alcool essa contiene, levando quest'ultimo

per distillazione, lasciando riposare il liquido fino a che si depositi la parte solida precipitata, decantandone poi lo strato liquido e lavando il sedimento con acqua, asciugandolo e polverizzandolo.

La *farmacia* possiede i seguenti preparati di sanguinaria:

1.° La *tintura alcoolica di sanguinaria* (*Tinctura sanguinariæ alcoholica s. spirituosa*), che si prepara macerando 12 p. di polvere di radice di sanguinaria in 100 p. di alcool allungato; si dà come stomachico e come espettorante alla dose di 30-60 gocce, come emetico a 9-12 grammi.

2.° L'*estratto alcoolico di sanguinaria* (*Extractum sanguinariaæ alcoholicum*), che si prepara macerando la radice polverizzata in alcool, evaporando il liquido alla densità di estratto, e si dà a 5-10 milligrm. come stomachico ed espettorante, ed a 20-50 centigrm. come emetico.

3.° L'*estratto acquoso di sanguinaria* (*Extractum sanguinariæ aquosum*), che si prepara estraendo la radice polverizzata con acqua e condensando il liquido per evaporazione alla consistenza d'estratto, e si dà a 1-3 centigrm. come espettorante tre volte al giorno.

4.° L'*aceto di sanguinaria* (*Acetum sanguinariæ*), che si prepara macerando per sette giorni 120 p. di radice polverizzata in 1000 p. di aceto distillato e 30 p. di alcool, e si dà come espettorante a 10-30 gocce; oltre ciò, si usa per gargarismi nelle malattie della faringe e per lozioni nelle malattie cutanee.

5.° L'*olio di sanguinaria* (*Oleum sanguinariæ*), che si ricava dalla radice per distillazione e si dà a 1-4 gocce per volta.

Oltreciò si possiede un *vino* ed uno *sciroppo* di sanguinaria, che, però, sono meno in uso.

12. *Cestrum parqui.*

Cestrum parqui.

§ 665.

Il cestrum parqui fu studiato specialmente da Traversa sugli animali a sangue freddo ed a sangue caldo; il preparato finora impiegato fu l'estratto acquoso del cestrum parqui in soluzione.

Somministrato per bocca, viene assorbito nel sangue ed eliminato per mezzo delle orine, aumentando la diuresi, probabilmente mercè la sua azione sul muscolo cardiaco (non bastando a spiegare la diuresi, come mi sembra, la irritazione del rene ammessa da Traversa per la stasi nelle vene capsulari e per la tumefazione della sostanza midollare del rene, che avrebbero potuto, anzi, diminuire la secrezione renale).

Le injezioni ipodermiche irritano il tessuto sottocutaneo, producendo un'infiammazione flemmonosa, la quale irritazione potrebbe, però, anche non essere dipesa direttamente dal cestrum parqui.

L'assorbimento nel sangue dei principii attivi del cestrum parqui,

ha per conseguenza lo stupore cerebrale, la progressiva diminuzione del potere eccitomotore del midollo spinale, la depressione della sua attività riflessoria. Pare l'azione si spieghi prima sui cordoni posteriori, onde l'attutimento della sensibilità, e poi sui cordoni anteriori, onde la paresi o paralisi degli arti posteriori (TRAVERSA).

Le *dosi elevate* producono, inoltre, costantemente una *diminuzione della frequenza delle contrazioni cardiache*, con *aumento di quella degli atti respiratorii.*

Le rane morivano dopo l'impiego di 8-12 centigr. della soluzione sperimentata da TRAVERSA, i conigli dopo 40-70 centigr., i cani resistevano fino a 5 grm. della medesima. Alle autopsie si trovò una forte iperemia delle meningi e più leggera anche della sostanza dei centri nervosi (probabile conseguenza di una paralisi vasomotoria), che TRAVERSA invoca per spiegare l'azione sopente, stupefaciente, del cestrum parqui.

In *terapia* il cestrum parqui non è stato finora sperimentato, da poterne raccomandare l'uso e precisare per pratica sperienza le indicazioni: finora si può dire soltanto, che potrà servire come *calmante, sedativo, senza addormentare*, e si può ancora sperare che potrà spiegare un'azione calmante anche ne' casi di *cardiopalmo nervoso*. Non potrà surrogare la morfina, ma bensì, probabilmente, il bromuro potassico; non potrà gareggiare colla digitale, nè collo strofanto, nè con altri cardiocinetici, ma potrà forse giovare in certi casi di eccitamento del cuore. La sperienza clinica deciderà in proposito.

Il cestrum parqui è una pianta denominata dai botanici *Cestrum Parqui L'Hér.*, (*Solanaceae*), che fu descritta la prima volta da L'HERITIER nel 1784 e poi da DE CANDOLLE. È un frutice di circa un metro d'altezza, originario del Chilì, dell'Argentina e dell'Uruguai, coltivato pure in Italia, ramoso fin dalla radice, coi rami eretti cilindrici, colle foglie lanceolate, strette, acutissime ai due estremi, con bordi intieri, lunghe 6-10 centim., larghe 1 $^1/_2$-2 centim., lisce, molli al tatto, verdi-vive alla faccia superiore, più pallide fino a biancheggiare alla inferiore, con 8-12 nervi primarii. Stropicciate, dànno un odore disaggradevole, anche più di quello di molte altre solanacee. I fiori quasi sessili, lunghi circa 1 centim., formano una pannocchia colla quale terminano i rami, hanno la corolla imbutiforme, un po' contratta sotto il lembo quinquepartito, giallo-verdastra con cinque stami; il frutto è una bacca ovale biloculare di colore fosco-violaceo, contenenti 3-4 e più semi.

L'*estratto acquoso*, di cui si servì TRAVERSA ne' suoi sperimenti, era di colore rosso-oscuro, di odore speciale somigliante a quello di tamarindo, solubile in circa 10 p. di acqua e nell'alcool allungato con uguale parte di acqua, insolubile nell'alcool assoluto e nell'etere. La soluzione acquosa di questo estratto, che fu impiegata negli sperimenti di TRAVERSA, dava all'acido tannico sciolto un precipitato fiocoso bianco abbondante, colla soluzione di joduro doppio di bismuto e potassio, un precipitato rosso-aranciato, colla soluzione di joduro potassico jodata e con quella di joduro doppio di potassio e mercurio, nessun precipitato.

§ 666. — **Altri narcotici acri cardioplegici.**

Con più o meno diritto si possono annoverare qui alcune altre droghe ancora che nel sistema botanico stanno vicine a quelle qui trattate. Noi ricorderemo in proposito le seguenti:

13. *Rizoma o Radice di Veratro lobeliano* (*Rhizoma s. Radix Veratri Lobeliani*). Agisce precisamente come il veratro bianco. Si vantò da Hubeny come uno *specifico contro il cholera*, nel quale si somministrava la tintura di veratro lobeliano alla dose di 3-5 gocce per volta, prima che sopravvenissero fenomeni di paralisi.

Proviene dal *Veratrum Lobelianum Bernh.* (*Melanthaceæ Colchicaceæ*), pianta monocotiledone crescente nelle montagne Giganti della Boemia e nelle Alpi austriache. La così detta radice di veratro bianco delle farmacie non sempre proviene, come dovrebbe, dal *Veratrum Album L.*, ma spessissimo da questo *V. Lobelianum Bernh.*, che, del resto, è considerato da alcuni come soltanto una varietà botanica del *V. album.* Contiene gli stessi principii attivi del veratro bianco, ma è molto meno velenoso di questo (Schroff *jun*).

14. *Radice, Fiori e Semi di Peonia* (*Rhizoma, Flores et Semina Paeoniæ*). La peonia in dosi grandi avvelena; Thomsen osservò in un caso una forte irritazione delle vie digerenti e dei reni, con difficile deglutizione e forte dolore nell'addome, cui più tardi s'associò il senso di freddo e torpore nelle estremità. — In *medicina* si vantò la peonia da Hufeland, Meissner ed altri medici vecchi come uno specifico contro l'*epilessia*, e come il migliore *antispasmodico mite* nella cura dei fanciulli presi da convulsioni. Si encomiò pure contro la *gotta* e divenne in proposito rimedio popolare.

Si dava agli adulti a 1-2 grm. per volta in polvere, più volte al giorno, od in infusione di 5-10 grammi sopra 120 grm. di colatura; ai fanciulli nella dose di 20-50 centigrm. in polvere, non che in infusione a 3-5 grm. sopra la colatura di 100 grm.; si somministrò anche per clistere ai bambini molto piccoli ed a quelli in cui era impossibile la deglutizione per le convulsioni, e per questo scopo si usò l'infusione di 5-8 grammi.

Provengono dalla *Paeonia officinalis* (*Ranunculaceæ*), pianta selvatica nei monti dell'Europa meridionale e spesso coltivata nei giardini. Il rizoma della peonia è orizzontale; officinali sono i suoi rami bulboso-rapiformi, carnosi, lunghi 5-8 centim., giallo-brunognoli, internamente bianchi, di sapore dolciastro, poi amaro-acre, di odore disaggradevole se freschi, senza odore se essiccati. Morin vi constatò molto amido, onde il jodio tinge la radice in azzurro, e, oltreciò, zucchero, gomma, acido tannico e sali vegetali; Wiggers ne ricavò per distillazione della ra-

dice fresca un olio etereo giallo-pallido, di odore simile a quello delle mandorle amare, che sciolto in alcool od acqua si tinge in rosso di sangue per percloruro di ferro, onde, senza dubbio, proviene anche il coloramento in rosso-bruno della radice per percloruro di ferro. — I *fiori* sono grandi, rossi; i *semi maturi* hanno la grandezza di piselli, sono ovati-oblunghi, lucenti, forniti di una scorza sottile e di un nocciuolo bianco grasso.

La farmacia antica possedeva una *tintura di radice di peonia* (*Tinctura radicis Paeoniae*), ed oltreciò la radice entrava nella composizione della *polvere del marcgravio* (*Pulvis Marchionis*), che godeva tanta fama nei disturbi di digestione con convulsioni in bambini durante la dentizione difficile: si componeva di radice di peonia (grm. 50), visco quercino, corno di cervo raspato, occhi di gambero (*ana* grm. 30), foglia d'oro (pezzi 10), e di cui si dava più volte al giorno $^1/_2$-1 cucchiarino da caffè. Come si vede, doveva in questi casi di fermentazione acida degl'ingesti giovare più per il fosfato e carbonato di calce che conteneva, anzichè per la peonia.

15. *Erba di Ranunculo* (*Herba Ranunculi*). Si usava e si usa ancora specialmente dagli omeopatici, in forma di tintura.

Proviene dal *Ranunculus scelleratus L.* e dal *R. bulbosus* (*Ranunculaceæ*), piante crescenti selvatiche nell'Europa, la prima nei fossi nelle paludi, nei ruscelli, la seconda nei prati e nei pascoli. La prima è più velenosa della seconda, e perciò si suole prescrivere in minor dose la tintura di ranuncolo scellerato, che quella di ranunculo bulboso.

16. *Bulbi di muscari comoso,* o *giacinto comoso*, ossia *Lampasciuni* (*Bulbi Muscari comosi s. Hyacinthi comosi*). Con una sostanza ricavata da questi bulbi dopo varie manipolazioni, a cui ha voluto dare il nome provvisorio di *acido comosico*, Antonio Curci ha sperimentato sulle rane, sui rospi, sui sorci e sui cani, ed ha creduto di poter conchiudere da questi suoi sperimenti, che il così detto « acido comosico » paralizza il cuore ed i vasi per mezzo della sua influenza sul sistema vasomotore, e che la paralisi vascolare precede la paralisi cardiaca. Localmente applicata, avrebbe, sempre secondo Curci, un'azione irritante lenta, che farebbe perdere ai tessuti direttamente la loro eccitabilità. Il meccanismo dell'azione « verrebbe indicato dall'abbassamento della pressione arteriosa e dall'abolizione specialmente dei riflessi vasomotorii », e quindi l'effetto più importante del così detto acido comosico sarebbe la paralisi dei vasi e del cuore. Curci crede che il così detto « acido comosico » possa servire in terapia come espettorante nei catarri bronchiali.

I bulbi del muscari comoso o giacinto comoso appartengono al *Muscari comosum Mill. s. Hyacinthus comosus L.* (*Liliaceæ Hyacintheæ*), e sono molto comuni nelle Puglie, dove hanno il nome di *lampasciuni* e bolliti si usano come ricercato e piacevole alimento; si raccolgono nel

Gennajo, Febbrajo e Marzo. Mondati e tagliati, messi a bollire, lasciano nell'acqua il loro principio amaro e velenoso, al pari dei lupini, e diventano un alimento possibile. La decozione, invece, che ne ha estratto il principio attivo, e che è di forte reazione acida, serve a produrre l'*estratto acquoso* che concentrato, coll'aggiunta di alcool bollente, dà un precipitato di mucilagine, mentre resta sciolto il principio amaro, che più tardi col raffreddamento si fa depositare separatamente, e questo deposito, altre due volte trattato coll'alcool assoluto bollente, dà una sostanza di aspetto gommoso, acre-amara, insolubile nell'acqua fredda, solubile nella calda, che, dopo raffreddata, non deposita nulla, ma si rapprende tutta come gelatina (A. CURCI). A questa sostanza ANTONIO CURCI che la crede analoga all'acido quillajaco di KOBERT e che gli pare una saponina, diede il nome provvisorio di *acido comosico* (*Acidum comosicum*). Questo acido comosico disseccato sull'acido solforico, si presenterebbe sotto forma di scaglie lucide, ma non potrebbe giustamente considerarsi come una sostanza chimica determinata e pura (CURCI).

17. *Semi di Inea* od *Onage* (*Semina Ineae*). Paralizza rapidamente il cuore, tanto per l'uso interno, quanto per injezione od inoculazione sottocutanea (nelle rane), senza agire menomamente sugli altri muscoli del corpo (PELIKAN).

Sono i semi di una pianta crescente nell'Africa occidentale, da cui si prepara un estratto, che per ora non fu usato in medicina.

Infine nominiamo qui ancora come rimedii di simile azione all'elleboro, le radici di *Actœa spicata*, di *Astrantia major* (*Ranunculaceae*), ecc. L'ultima si dice vicina molto anche all'aconito, e si trova nelle farmacie e nel commercio anche sotto il nome di *Radice di Elleboro falso* e di *Aconito racemoso* (*Radix Hellebori falsi s. Aconiti racemosi*).

FAMIGLIA VI. — NARCOTICI CARDIOCINETICI.

§ 667. — Considerazioni generali.

Quando nella prima edizione di questa opera, io pensai di separare la digitale da tutti gli altri narcotici, e specialmente anche da quelli cardioplegici, stabilendo per essa una famiglia a parte, quella dei cardiocinetici, io mi apposi bene, se devo giudicare da ciò che sono stato seguito in proposito da altri egregi studiosi di farmacologia.

I cardiocinetici erano stati da me brevemente definiti (1) come influenti sul midollo spinale ed uccidenti per paralisi primaria del muscolo cardiaco, ma capaci di produrre in una dose determinata, e prima di paralizzarlo, l'effetto secondario di rinforzarne la contrazione mercè il rallentamento dei movimenti cardiaci, dovuto alla loro influenza sui nervi del cuore.

(1) Vedi pag. 9 del II Vol. della prima edizione.

Non si possono rigorosamente scindere i cardiocinetici dai cardioplegici: non solo la stessa digitale, che è il più puro tipo dei cardiocinetici, nelle dosi maggiori paralizza il cuore, ma parecchi farmaci giudicati cardioplegici finora, sono stati riconosciuti ora in certe dosi capaci di rinforzare il cuore, come l'upas antiar, la convallaria, l'oleandro, il gelsemio, ecc., ed è possibile che ulteriori ricerche porranno ancora qualche altro cardioplegico fra i cardiocinetici, come, p. es., la elleboreina, che, dopo le ricerche di Rummo, pare avere un'azione eccitante sul miocardio, similmente alla strofantina.

Noi, dunque, consideriamo come cardiocinetici quelli fra i veleni del cuore, che in certe dosi utili riescono di eccitare, di rinforzare l'azione cardiaca, prima di deprimerla, di paralizzarla, come fanno nelle dosi un po' più grandi. E siccome il cuore per funzionare da pompa aspirante e premente, dipende tanto dall'attività muscolare, quanto dall'influenza animante dei suoi molteplici nervi, s'intende che un rimedio potrà riuscire cardiocinetico, eccitando e rinforzando piuttosto il muscolo del cuore, il miocardio, un altro piuttosto i nervi del medesimo, il pneumogastrico od il simpatico, oppure contemporaneamente l'uno e l'altro, mentre nelle dosi maggiori riuscirà paralizzante, sia perchè paralizzerà il muscolo o sia i nervi, e potrà fino ad un certo punto l'azione paralizzante sul muscolo essere controbilanciata ed anche superata dall'azione eccitante sui nervi, e viceversa quella sui nervi da quella sul muscolo.

Negli ultimi tempi le ricerche si sono dirette ai dettagli di questa complicata azione de' veleni cardiaci, e molta luce hanno apportato in proposito gli importanti studii di Rummo e Ferrannini, eseguiti nel mio laboratorio clinico (1).

Difatti, i narcotici cardiocinetici si devono suddistinguere:

1.° In *mio-neuro-cardiocinetici*, che agiscono prevalentemente sul miocardio e secondariamente sulla innervazione cardiaca, come la digitalina, l'upas antiar, l'oleandro e l'eritrofleina;

2.° In *mio-cardiocinetici,* che agiscono quasi esclusivamente sul miocardio, ed in modo trascurabile sulla innervazione cardiaca, come la strofantina e la elleboreina;

3.° In *neuro-mio-cardiocinetici,* che agiscono prevalentemente sui nervi e subordinatamente sul muscolo del cuore, come l'adonidina e la convallamarina;

4.° In *neuro-cardiocinetici,* che agiscono quasi esclusivamente sulla innervazione cardiaca, e soltanto in modo trscurabile sul miocardio, come la sparteina (e come, inoltre, anche la caffeina, che ha colla sparteina uguale il meccanismo dell'azione, ma non il tipo dell'azione, per cui, oltre che per il carattere eccitante del caffè, nel quale si trova, l'abbiamo trattata fra gli eccitanti caffeici, nel Vol. II a pag. 66 e non crediamo stesse bene fra i narcotici).

Nell'azione di tutti questi rimedii si può distinguere per le dosi medie un periodo terapico ed un altro tossico: nelle piccole si può avere il solo

(1) Vedi la pubblicazione dei lavori nella *Riforma medica* 1888.

effetto terapico, mentre le grandi spiegano quasi esclusivamente l'effetto tossico, in quanto che il periodo terapico è brevissimo, fugacissimo, o quasi inavvertibile, e si fanno valere subito gli effetti tossici, ciò che, del resto, è conforme a quanto si osserva nello studio di quasi tutti i farmaci velenosi.

Colle sue ricerche Rummo ha dimostrato, che nessun farmaco cardiaco eleva la pressione endovasale per eccitazione dei nervi periferici vaso-costrittori o per eccitazione diretta delle pareti vasali, ma bensì per l'eccitamento combinato col miocardio e dei centri vaso-costrittori del bulbo: alcuni di questi farmaci eccitano prevalentemente i centri vaso-costrittori del bulbo, come la digitalina, altri prevalentemente il miocardio, come l'upas antiar, altri ancora gli uni e l'altro quasi ugualmente, come la strofantina.

SOTTOFAMIGLIA I. — MIO-NEURO-CARDIOCINETICI.

§ 668.

In questo gruppo di farmaci sono da notarsi specialmente la digitale, l'upas antiar, l'oleandro e l'eritrofleina, e vi appartengono ancora alcune altre droghe finora meno dettagliatamente studiate.

Rummo, sperimentando con Ferrannini questi rimedii, trovò che *nelle rane* le *piccole dosi* di digitalina producono un *primo periodo* molto fugace, in cui la frequenza delle contrazioni cardiache diminuisce o leggermente aumenta, ed i battiti cardiaci si fanno meno ampii; segue un *secondo periodo*, o *periodo terapico*, abbastanza lungo, in cui la frequenza diminuisce e l'ampiezza dei battiti cardiaci aumenta, conservandosi ritmici e senza intermittenze; e finalmente segue un *terzo periodo* o *periodo tossico*, nel quale le contrazioni cardiache si rendono dapprima alloritmiche, aritmiche irregolari ed intermittenti, per poi diminuire in frequenza ed ampiezza, finchè il cuore si arresta. Le *dosi medie* producono gli stessi tre periodi, ma alla fine del primo vi ha una tendenza del cuore ad arrestarsi, che, però, cede alla ripresa de' battiti, ed inoltre i tre periodi si seguono l'uno l'altro molto più rapidamente, ed in ispecie il periodo terapico è più breve ed il tossico, che finisce coll'arresto del cuore, è evidentemente predominante. Le *dosi massime* poi provocano quasi subito il *periodo tossico* (con appena qualche lieve accenno del periodo terapico), che è anche di breve durata, perchè dopo la rapida diminuzione di frequenza ed ampiezza dei battiti, si ha spesso l'arresto totale del cuore, cogli atrii in diastole e col ventricolo in sistole, la quale è tanto più energica, quanto maggiore fu la dose impiegata. Il ventricolo si arresta prima degli atrii che continuano ancora per qualche minimo tempo a contrarsi, e questo tempo può essere anche di qualche minuto ne' casi, in cui l'arresto del cuore è determinato dalle dosi piccole o medie (Rummo e Ferrannini). Dopo arrestato il cuore, gli stimoli meccanici ed elettrici, non che l'atropina riescono, se la dose tossica impiegata non era molto grande, a ridestare ancora rari movimenti, ma piuttosto negli atrii che nel ventricolo, e solo per poco tempo.

Come la digitalina, così si comportano, generalmente parlando, riguardo alle rane, anche l'upas antiar, l'oleandro e l'eritrofleina, solo che nelle *minime dosi* arrestano in un primo tempo il cuore col ventricolo in sistole, il quale in un secondo tempo riprende a contrarsi con lunghe intermittenze, durante le quali l'arresto del ventricolo si fa diastolico finchè, diminuendo sempre più la frequenza e l'ampiezza dei battiti cardiaci, il cuore si arresta nuovamente col ventricolo in sistole. Durante la fase dell'arresto ventricolare in diastole, l'atropina fa aumentare la frequenza delle contrazioni cardiache, diminuendo la forza e la durata della fase diastolica di ogni battito, e fa arrestare finalmente il cuore in sistole (Rummo e Ferrannini).

Nei *cani* i mio-neuro-cardiocinetici nelle *dosi medie* producono un primo periodo o *periodo terapico*, nel quale diminuisce alquanto la frequenza delle contrazioni cardiache, s'accresce l'ampiezza delle curve emodinamometriche ed aumenta la pressione endovasale (non, però, in proporzione della relativamente notevole diminuzione della frequenza), ed a ciò segue il secondo periodo o *periodo tossico*, nel quale aumenta la frequenza delle contrazioni cardiache, diminuisce l'ampiezza delle curve dinamometriche e si abbassa la pressione endovasale, manifestandosi pure alloritmie od aritmie irregolari ed intermittenze sino all'arresto del cuore, il quale risultato finale ha luogo rapidamente dopo le *dosi massime*, che determinano quasi subito il *periodo tossico*. In questi animali il cuore s'arresta sotto l'azione di questi farmaci sempre coi ventricoli e cogli atrii in diastole (Rummo e Ferrannini). Il nervo spinale non viene paralizzato da questi farmaci, neppure nel periodo tossico, ed il taglio dei vago-simpatici e l'eccitamento dei rispettivi monconi periferici, dopo l'uso dei mio-neuro-cardiocinetici, sono appena seguiti da leggerissime modificazioni della frequenza, del ritmo e della pressione endovasale, e la previa distruzione della maggior parte dei centri nervosi vasomotorii non impedisce questi farmaci ad accrescere la pressione endovasale ed a mantenere o perfino aumentare lo stato di temperatura centrale e periferica del corpo, consecutivo alla paralisi dei nervi vasocostrittori (Rummo e Ferrannini).

1. *Erba e Foglie e Capsule e Semi di Digitale purpurea.*

Herba s. Folia et Capsulae et Semina Digitalis purpureæ.

§ 669. — **Parte fisiologica e tossicologica.**

Il principio efficace della digitale purpurea non è uno solo, ma sono parecchie sostanze specialmente glicosidi, fra cui meritano attenzione, sopratutto la *digitalina* e la *digitaleina*. Per molto tempo si credeva che la *digitalina* sola rappresentasse tutta l'azione di questa droga importante, sulla quale si sono fatti moltissimi studii e molteplici ricerche: ma oggi si sa che le diverse « digitaline » del commercio, fin ora studiate, non erano digitalina pura, e che la digitaleina agisce anche più fortemente

della digitalina. Per questo motivo tratteremo qui, anzitutto e specialmente, la digitale. Essendo poi troppo grande la differenza tra l'azione della digitale sull'uomo ammalato e quella sull'uomo sano, è necessario studiare questo rimedio nelle condizioni fisiologiche e patologiche dell'organismo umano. Per nessuna altra sostanza vale tanto il detto, che può essere veleno per il sano quel che è rimedio vero per l'ammalato.

Presa *internamente*, la digitale in *piccole dosi*, oltre il sapore amaro e la nausea, non spiega nessun effetto nè nella bocca nè nello stomaco; in ispecie non altera la lingua e non produce salivazione (ANDRAL, LEMAISTRE); al più produce un po' di vomiturizioni, e ne' casi di esistente catarro gastro-enterico accresce quest'ultimo, talvolta in grado così considerevole, che non ha luogo l'assorbimento del rimedio nel sangue, e che quindi manca anche l'effetto sperato sulla funzione del cuore. Dosi *troppo grandi* sono seguite sovente da asciuttezza della bocca e della lingua per diminuzione della secrezione di muco buccale (WILMER) e spesso anche da aumentata salivazione (WITHERING, BARTON, WILMER); quanto al tratto digerente, producono spesso una gastro-enterite acuta con dolori di stomaco e di ventre, vomito violento e faticoso, tormini e talvolta diarrea, grazie alle proprietà acri della digitale. Talvolta i principii attivi della digitalina vengono in questo modo eliminati prima che si fossero assorbiti (QUEVENNE e HOMOLLE), ma ha ragione BOUILLAUD se ammonisce di non fidarsi troppo di questo effetto e di essere sempre circospetti nel dosamento del rimedio. — È interessante, che la digitale produce le vomiturizioni in ispecie dopo recisi i due nervi vaghi, e che il vomito si osservò soltanto una volta dopo recisi i vaghi ed il simpatico al collo (STANNIUS). Secondo GERMAIN, la digitale può lasciare dispepsie croniche, inguaribili. — HOMOLLE sostiene che la digitalina veramente pura non spiega nessuna influenza sullo stomaco ed intestino, e che la digitale deve questa sua azione unicamente all'acido digitaleico che essa contiene, il quale agisce come nauseante e vomitivo. Questa asserzione viene confermata anche da LÉGER.

Intanto, non si può nemmeno assicurare che le vomiturizioni, il vomito, e la diarrea, che talvolta la digitale, e nelle dosi maggiori quasi sempre produce, siano effetto di un'azione irritante locale come molti vorrebbero, perchè gli stessi fenomeni vengono provocati negli animali anche dalle injezioni sottocutanee dei preparati di digitale.

Assorbita nel sangue, la digitale agisce sull'intiero organismo, ed è questa la sua azione che viene unicamente in considerazione nella terapia. Di particolare importanza clinica è la sua azione fisiologica sulla *circolazione*. Questa si può brevemente esprimere con queste parole: *nell'uomo sano la digitale nelle dosi medicamentose minori diminuisce la frequenza delle contrazioni cardiache dopo averla per poco leggermente aumentata* (STADION, SAUNDERS, HUTCHINSON, JOHN MOORE, BIDAULT), *ne accresce la energia, e regola la funzione aritmica del cuore; nelle dosi medicamentose maggiori produce subito la diminuzione della frequenza delle contrazioni cardiache, senza aumento iniziale* (GÖRZ),

o con un aumento iniziale appena sensibile e fugacissimo. Invece, negli animali (mammiferi e rane produce, nelle piccole dosi, subito una transitoria diminuzione delle contrazioni cardiache, ed in *dose troppo grande*, dopo precessa diminuzione (od anche senza?), *aumenta anormalmente la frequenza* delle pulsazioni (SCHROFF nega completamente quest'aumento della medesima dopo le dosi grandi) e finalmente le rende di nuovo rare ed intermittenti, e nelle *dosi tossiche* poi finisce col *paralizzare completamente il cuore, il quale si arresta nella sistole e prima che finiscano i movimenti respiratorii, e perde rapidamente la capacità di contrarsi per stimoli meccanici od elettrici*, come mostrarono STANNIUS, BOUCHARDAT e SANDRAS. — Quanto poi alla pressione laterale del sangue sulle pareti dei vasi, possiamo dire pure brevemente: *La digitale nelle dosi medicamentose accresce la pressione laterale del sangue sulle pareti delle arterie, diminuendo quindi la pressione sanguigna nei capillari e nelle vene;* dopo le dosi più grandi qualche volta diminuisce dapprima la pressione nelle arterie, ma solo per brevissimo tempo, e più per il repentino contatto di molto veleno colle pareti del cuore, anzichè per diretta influenza della digitale, l'effetto principale e caratteristico essendo anche qui l'accrescimento della pressione nelle arterie, che dura finchè non avvenga la paralisi de' nervi vaghi, la quale include la diminuzione della medesima; nelle dosi tossiche sembra, però, che la digitale possa, difatti, anche subito e permanentemente deprimerla fino all'arresto della corrente per la completa paralisi del cuore. — Abbiamo da aggiungere sol questa ancora, che la diminuzione della frequenza delle contrazioni cardiache per dosi medicamentose può essere *talvolta* preceduta da un transitorio e breve acceleramento, e che l'aumento della pressione sanguigna da esse prodotto si verifica (secondo che la dose efficace della medesima giunge a poco a poco o tutta in una volta a contatto del cuore), tanto nello stadio della diminuzione, quanto in quello dell'acceleramento della frequenza del polso (vedi il § 670). — È importante che l'azione della digitale sul cuore e sul polso *continua per abbastanza lungo tempo anche dopo sospesa la sua somministrazione.* — È ancora importante, che nel sano la diminuzione della frequenza dei polsi non si constata così costantemente come in certe malattie del cuore (vedi il §. 671), e che per osservarla, l'individuo sottoposto allo sperimento deve stare tranquillamente a letto; può darsi che in un individuo coricato a letto il polso da oltre 100 si riduca a 40, per inalzarsi nel sedere a 70 e per ritornare coll'abbandono del letto a 100, come BAILDON osservò su di sè stesso. — STANNIUS osservò sugli animali nell'avvelenamento da digitale contrazioni dei tronchi delle vene polmonari, che cominciarono repentinamente e durarono 1-4 minuti, col che si potè pure dimostrare la contrattilità dei medesimi simile a quella del cuore.

Questi sono i fatti semplicemente constatati mercè le osservazioni cliniche e le esperienze farmacologiche. Sulla spiegazione dei medesimi ritorneremo più tardi, quando esporremo la essenza, il carattere dell'azione della digitale (vedi il § 670).

Quanto alla *temperatura* dell'organismo, la medesima non viene in-

fluenzata dalle dosi modiche della digitale, come io potei dimostrare molte volte, sperimentandola sopra febbricitanti ammalati di reumatismo acuto e di pneumonite; solo in quanto che può favorire la diaforesi (vedi sotto), essa può per mezzo di questa diminuire anche il calore alla superficie della pelle. Oltreciò, anche DUMERIL trovò che il preteso abbassamento per digitale della temperatura non è costante. Ma *se la dose si spinge fino al principio dell'avvelenamento, la temperatura si abbassa di certo*, come allora si abbassa dopo ogni altro veleno. È la mia convinzione, che in tal caso si ha da fare veramente con una *diminuzione della termogenesi organica*. Si tratta di un rallentamento de' processi vegetativi, di una diminuzione del ricambio materiale, di una subparalisi della funzione nutritiva degli elementi cellulari dei tessuti, che precede il collasso generale e quell'arresto completo dei processi biochimici, che segnala la morte negli avvelenamenti letali. — TRAUBE una volta mise la diminuzione della temperatura per digitale in correlazione colla diminuzione della pressione laterale nelle arterie e della velocità della corrente sanguigna: egli ebbe torto, in quanto che allora ammetteva che anche le piccole dosi diminuiscano la pressione sanguigna; ma poteva aver ragione fino ad un certo punto riguardo alle grandi dosi avvelenanti, che abbassano la temperatura, e che, d'altro canto, diminuiscono (non subito, ma più tardi) effettivamente anche la pressione del sangue nelle arterie: non è certamente questa diminuzione della pressione sanguigna, che decide l'abbassamento della temperatura, ma vi può anch'essa alquanto contribuire. Secondo HIMEDOL, l'abbassamento della temperatura sarebbe limitato alla periferia, dipenderebbe dalla contrazione de' vasi periferici, e quindi dalla diminuzione della quantità di sangue alla superficie del corpo: internamente, dove il sangue sarebbe accumulato, il calore non sarebbe diminuito, anzi accresciuto; la calorificazione stessa progredirebbe inalterata (1). Quanto a noi ci contentiamo di osservare che non abbiamo potuto confermare mai sperimentalmente, che la diminuzione della temperatura, quando la si ottiene davvero, appartenga alla sola superficie e dipenda dalla contrazione de' vasi periferici, e sia complicata con aumento di calore nell'interno: è vero soltanto, che l'abbassamento reale della temperatura non si ottiene così facilmente mercè la digitale, come tanti altri con troppa facilità ammettono, e quando lo si ottiene, è espressione dell' avvelenamento digitalico, della paralisi dell'attività vegetativa, della diminuzione della termogenesi medesima.

Anche la *respirazione* viene influenzata dalla digitale. La medesima di solito diminuisce in frequenza e cresce in profondità, se si tratta di malattie cardiache senza gravi fatti polmonari, oppure non tali da potersi presto ridissipare; qui la digitale riordinando l'azione del cuore e quindi la circolazione anche nel polmone, riordina necessariamente anche la respirazione coll'abolizione della stasi ne' polmoni; anzi, favorendo così anche l'assorbimento del siero trasudato, e dissipando quindi l'idrorrea e buona parte del catarro polmonare da stasi, può durevolmente calmare una

(1) HIMEDOL nel *Movimento medico-chirurgico*, I. 29 e 32 Napoli, 1869.

grave dispnea. Questi effetti sulla respirazione che ho spesso constatati nei cardiopatici, vanno d'accordo col miglioramento del polso, col suo rallentamento e col ritorno del suo ritmo. — All'incontro, nelle malattie primitive del polmone, io, al pari di ANDRAL, non vidi mai una diminuzione del numero delle respirazioni, ed io accetto con qualche dubbio le osservazioni di STROHL, che vide mercè la digitale dissiparsi dispnee senza diminuzione della frequenza di polso, perchè neppure l'aumento della pressione sanguigna basterebbe da solo a spiegare quell'effetto in malattie polmonari o cardiache. — Nelle *dosi grandi* la digitale diminuisce assolutamente il numero delle respirazioni e le rende anche meno profonde, più deboli e più superficiali, ed in questo caso non si osserva più l'accordo fra l'alterazione della respirazione e quella del polso. Nei casi di avvelenamento letale la respirazione diventa poco prima della morte molto accelerata, breve e superficialissima: dura, però, un po' più a lungo delle contrazioni del cuore, che s'arrestano prima.

Quanto alle *secrezioni*, la digitale può favorire il *sudore* là dove rimettendo la circolazione, abolisce la stasi periferica ed anche perchè accresce la tensione del sangue e la pressione laterale delle arterie. Le dosi grandi che abbassano la temperatura, rendono la pelle umida col raffreddarla, e nei casi letali la morte è preceduta dai sudori freddi della paralisi. — Oltreciò, riferiscono TRAUBE, FISCHER, FERBER, ecc., che il lungo uso di digitale produce talvolta un *esantema* erisipelatoso, oppure consistente di papule piatte lenticolari rosso-oscure, scomparenti sotto la pressione, qua e là confluenti, e risiedenti prevalentemente al tronco ed alla parte anteriore delle estremità superiori, che finiscono colla desquamazione; ma nè io, nè THOMAS, nè WUNDERLICH lo abbiamo mai osservato, e THOMAS non ci crede nemmeno, come non ci credo io.

Quanto alla *diuresi*, ne' *sani* la medesima resta inalterata dopo le piccole e le grandi dosi, come io stesso molte volte constatai con certezza, e come dopo le piccole dosi già STADION osservò su di sè stesso; al principio del presentarsi di fenomeni tossici, STADION vide le orine scemare in quantità, e diminuirvi pure la urea, i cloruri, e gli acidi fosforico e solforico, mentre di poco aumenta l'acido urico: ciò che si comprende, quando si pensa, che nell'avvelenamento viene depressa la attività vegetativa e di ricambio. Anche SCHROFF osservò in simili casi talvolta piuttosto una diminuzione delle orine con continuo tenesmo al mitto, e ciò non ostante la diminuzione della frequenza di polso. REIL vide perfino tenesmo al mitto nei sani, senza aumento della diuresi. MEGERAND, sperimentando sopra di sè medesimo, trovò che la digitalina del commercio (tanto quella di HOMOLLE e QUEVENNE, quanto quella di NATIVELLE) in molto piccole dosi produceva aumento della diuresi, e che la polvere di digitale nelle dosi maggiori la diminuiva, mentre si aveva costantemente una diminuzione dell'urea: la digitalina di NATIVELLE aumentava di più le orine e diminuiva di più l'urea. Nei gravi avvelenamenti si è osservato perfino una grande diminuzione e rarità delle emissioni d'orina: in un caso di HEER le orine mancarono perfino per tre-quattro giorni del tutto. — Nei conigli SIEGMUND vide aumentata la quantità delle orine, con dimi-

nuzione dell'urea, mentre WINOGRADOFF osservò diminuzione della quantità dell'urea e dei cloruri, con aumento di fosfati e solfati.

Più importante è l'azione della digitale sui reni negli *ammalati*, in ispecie nei *cardiopatici diventati idropici*, dove l'azione diuretica coincide colla azione sulla facoltà assorbente dei capillari, per cui consideriamo qui unite le azioni diuretica ed idragoga della digitale. Per me la cosa più importante si è questa, che bisogna riconoscere tanto l'effetto *diuretico* quanto quello *idragogo* della digitale come un fatto tutto *meccanico*, dipendente dalla sua influenza sulla circolazione. È perciò che lo si constata facilmente in quelle idropisie, in cui da un canto la mancanza dell'assorbimento del siero trasudato e dall'altro la scarsezza della diuresi, dipendono da disturbi circolatorii che la digitale può riuscire ad equilibrare, mentre lo si aspetta invano là dove il cuore è sano e funziona normalmente. Onde si spiega ancora, perchè KRAHMER che sperimentò sui sani, negò alla digitale ogni aumento della diuresi, e perchè STROHL, PEREIRA, HERVIEUX, BOUCHARDAT ed altri proclamarono l'effetto diuretico della digitale come assai incostante e malsicuro, mentre ANDRAL, LEMAISTRE, CLARUS ed ora anche la maggior parte dei clinici, sono concordi nel dire, che in quelle idropisie in cui vi ha malattia di cuore e grande frequenza di polso, la diuresi cresce considerevolmente, se si ritardano le contrazioni cardiache mercè la digitale, e se, come CLARUS aggiunge molto bene, non vi hanno ancora gravi fenomeni di paralisi da parte del cuore o da parte del cervello, e se la idremia non ha raggiunto un grado eccessivo.

Quanto all'influenza della digitale sulla *qualità della orina emessa*, EASTON nota, che essa non aumenta nè il peso specifico della medesima, nè i suoi componenti solidi, urea, urati ed altri sali, e che anzi accresce sopratutto ed essenzialmente l'eliminazione dell'acqua dall'organismo. Clinicamente parlando io ho potuto constatare questa dottrina di EASTON; la digitale il cui effetto diuretico è tutto meccanico, come dicemmo sopra, e perciò si spiega solo nelle idropisie di origine meccanica, dove la stasi dipende da disturbi nel lavoro della gran pompa centrale della circolazione, non può aumentare l'urea e gli urati ed altri sali nelle orine, fuorchè in quei casi, in cui per un contemporaneo processo acuto e febbrile (per es. una pericardite) fosse accresciuta la loro produzione nell'organismo ed il loro versamento nel sangue. SIEGMUND, difatti, trovò piuttosto una diminuzione dell'urea nelle orine dopo la digitalina, ed io credo questa necessaria in tutti quei casi, in cui la digitale comincia a spiegare qualche effetto avvelenante sul ricambio materiale, che in tali condizioni viene sempre depresso, come dimostra l'abbassamento della termogenesi. Ma se EASTON si spinge a dichiarare la digitale un diuretico che agisce specificamente sui canalicoli retti della sostanza midollare del rene, perchè questi, secondo la teoria di BOWMAN, ricevono dal sangue in ispecie l'acqua, mentre quelli contorti della sostanza corticale ne accolgono specialmente i componenti solidi, noi ci asteniamo dal pronunciarci in proposito; s'intende, però, che abolita la stasi nel rene, ossia attraversando nell'unità del tempo maggior quantità di sangue i vasi

che accompagnano i canalicoli retti, questi ne devono poter assumere maggior quantità d'acqua.

Non è ancora noto se e sotto quale forma i principii attivi della digitale assorbiti nel sangue ricompajono nelle orine: DRAGENDORFF e BRANDT constatarono, però, tracce di digitaleina nelle orine di animali avvelenati con questa sostanza.

Anche sugli *organi sessuali* la digitale esercita un'influenza abbastanza distinta, deprimente, ma che fu da molti, specialmente da BRUGHMANS, esagerata, il quale venne a dire, che « gli ammalati arrivano a dubitare dell'esistenza dei proprii genitali ». È vero, però, che la digitale per molto tempo continuata, diminuisce nell'uomo lo stimolo sessuale e le erezioni, e che produce anche un considerevole rilasciamento degli organi genitali e talvolta una cessazione di polluzioni abituali, osservazioni che furono fatte da *me stesso* sopra parecchi ammalati. — Alcuni dicono ancora, come LEE, DICKINSON, LEGROUX e MAGNAUGHTON JONES, che la digitale eccita le contrazioni uterine al pari della segale cornuta, del che, però, devo seriamente dubitare. Secondo MAGNAUGHTON JONES, la digitale agirebbe sull'utero stesso, mediante l'influenza de' nervi propagata dal midollo oblungato e dai plessi splancnici fino ai ganglii uterini, e l'ultima causa ne sarebbe l'alterazione della circolazione nel centro spinale, che provocherebbe la contrazione delle fibre uterine.

Importanti sono, inoltre, i fenomeni che la digitale produce nel *sistema nervoso*. Dosi grandi o per molto tempo continuate e cumulative (oltre di produrre i citati sintomi gastrici ed oltre di accrescere eccessivamente il numero e di indebolire la forza delle pulsazioni del cuore, dopo averle in principio ritardate e rinforzate), cagionano dapprima intensissima cefalea, dilatazione ed immobilità della pupilla (osservata da SCHROFF, ma negata per i forti avvelenamenti da QUEVENNE e HOMOLLE) con perturbamento della visione, susurro negli orecchi, debolezza generale straordinaria, anestesia, disattenzione, vertigini, sonnolenza o sonno perturbato dapprincipio, poi profondo, e talvolta allucinazioni e sogni spaventevoli (BOUCHARDAT e SANDRAS). Dopo le dosi veramente tossiche, si osservano, inoltre, svenimenti, delirii e convulsioni, in ispecie degli arti, con dolori acuti che sogliono precedere ed accompagnare la finale paralisi del cuore, colla quale avviene la morte sotto i sintomi di coma, breve e superficiale respirazione e collasso generale. M. SEMMOLA parla anche di esoftalmia osservata dopo la digitale. — La influenza della digitale sulla visione, viene da HOMOLLE attribuita con molta probabilità all'acido digitaleico, e non alla digitalina. BERG osservò dall'uso prolungato della digitale smemoratezza ed allucinazioni ad occhi chiusi col vedere nebbie e nuvole con orlo giallo.

L'uso prolungato di digitale in dose medicamentosa, nuoce alla nutrizione generale e produce anemia, dimagramento, debolezza generale (STADION, GÖRZ), e favorisce il marasmo senile.

È importante riguardo all'azione della digitale, che questa *avviene tardi*, nel che il veleno in discorso differisce dalla maggioranza degli

altri veleni narcotici, e che *dura lungo tempo*, per le quali due ragioni spiega un *effetto eminentemente cumulativo*, il quale da parte sua *impedisce che l'organismo si abitui all'uso prolungato della digitale*, ciò che fu già notato da BOUCHARDAT, da STADION e da HOMMOLLE. In questo senso la digitale è veramente l'opposto del curaro e dell'acido cianidrico da una parte e dell'oppio e, per la maggior parte almeno degli uomini, anche del tabacco dall'altra. L'azione cumulativa della digitale supera perfino quella della stricnina, benchè sia sempre meno pericolosa dell'ultima, ma la supera nel senso che l'azione della stricnina dura poco tempo, mentre quella della digitale dura molto tempo. Gli avvelenamenti prodotti per l'azione cumulativa delle piccole, ma continuate dosi di digitale, producono nei casi leggeri anzitutto un senso di debolezza all'epigastrico, nausea, pressione delle orbite, ottusità del capo ed oscuramento della vista, seguiti da cefalalgia, vomiturizioni e delirii, che sogliono durare solo ventiquattr'ore (HOMOLLE e QUEVENNE). Ne' casi più gravi producono insonnio, confusione de' sensi, allucinazioni, scintille agli occhi, rumori agli orecchi, dilatazione delle pupille, con polso piccolo, intermittente e raro, e con un'azione irregolare tumultuaria del cuore. Nei casi molto gravi s'aggiunge ansia precordiale, sudore freddo, generale prostrazione, e questi fenomeni possono durare sette-otto giorni, per poi dissiparsi, come possono finire anche colla morte per sincope, e ciò senza pregressa perdita della coscienza di sè, probabilmente per viziata distribuzione del sangue (LEROUX, CHEREAU, TRÉVES). — Oltrecio, molti individui *non tollerano assolutamente per idiosincrasia* la digitale, nè per quanto testè dicemmo, si abituano mai a tollerarla, per cui nella cura di questi bisogna farne astrazione. Posso, però, assicurare sulla base delle mie sperienze, che questa intolleranza della digitale che trovai frequente nei tisici, nei pneumonitici, nei pleuritici e sopratutto nei pericarditici, ecc., non l'ho finora mai incontrata in quei vizii cardiaci, nei quali io ritengo come rigorosa la indicazione della digitale. — Negli animali la digitalina agisce diversamente secondo le singole specie: STANNIUS e HOMOLLE trovarono che le rane la sopportano meglio di tutti gli altri animali (fuorchè i rospi che, secondo VULPIAN, la tollerano molto meglio anche delle rane, tollerandone la quantità decupla), i conigli meglio dei cani e dei gatti, i gufi ed i corvi meglio dei colombi e dei polli, ed in generale gli erbivori meglio dei carnivori, della quale sperienza si dovrebbe far tesoro anche nell'applicazione terapeutica all'uomo. Gli animali avvelenati presentano, se capaci di vomitare, anzitutto ripetuto vomito e spesso anche ripetuta defecazione ed urinazione, ritardo dei polsi, dilatazione delle pupille, e se la dose tossica era minore, convulsioni prima della morte, se era maggiore, subito collasso e coma, ed arresto del cuore in sistole prima della cessazione della respirazione.

La dose tossica, ma non ancor letale della digitalina del commercio, è di 16 milligrammi secondo HEER, di 30 secondo LEROUX e di 45 secondo CHEREAU; ma le digitaline relative non erano nè pure, nè fra loro uguali.

Nei casi di avvelenamento letale da digitale (o digitalina) trovaronsi *nel cadavere* i sintomi di gastro-enterite, con tumefazione ed injezione viva della mucosa (LESSING) e meteorismo (HERTWIG), qua e là con fenomeni d'emorragia (SCHROFF); l'infiammazione gastro-enterica si estende facilmente fino al cieco, sotto il quale, però, vi ebbe nei casi di BOUCHARDAT e SANDRAS solo iperemia, ma non più vera infiammazione. Le meningi cerebrali e spinali si trovarono molto iperemiche per stasi (HERTWIG); il fegato iperemico; i reni, specialmente le pelvi renali, non che gli ureteri talvolta injettati, talvolta (SCHROFF) normali; i polmoni anemici, rossi (SCHROFF), talvolta iperemici; il cuore avvizzito, il ventricolo destro, assieme alle vene cave, riempito di sangue fluido (SCHROFF), il sinistro subito dopo morte vuoto, perchè contratto; ma più tardi diventa flaccido e perde presto l'eccitabilità elettrica. — Quanto alla *qualità del sangue*, vi ha poco accordo fra i singoli osservatori; STANNIUS lo trovò sorprendentemente rosso-chiaro nelle arterie dei gatti avvelenati, HERTWIH lo vide nero e liquido nei cavalli e constatò anche numerosi stravasi nelle membrane mucose e sierose; ORFILA lo trovò nei cani rosso-chiaro nel ventricolo destro e molto oscuro al ventricolo sinistro.

Quanto alla terapia dei casi di avvelenamento da digitale o digitalina, si raccomanda, oltre gli emetici, purganti ed involgenti, sopratutto l'*acido tannico*, che, secondo HOMOLLE e QUEVENNE, CHRISTON e BART DE LA FAILLE, precipita la digitalina, ciò che, però, è da altri messo in dubbio. Alcuni preferiscono a questo scopo il *jodo*, ma BOUCHARDAT si pronuncia molto energicamente anche contro questo. — Oltreciò, si dia l'*oppio*, trovato utilissimo da VAN HASSELT, contro le convulsioni da digitale, e si propinino bevande con *acidi vegetali*, in ispecie acido citrico, acido tartarico, ecc. — Diventano necessarii, inoltre, gli eccitanti, in ispecie gli *alcoolici*, come il vino (TOMMASINI), ecc., il *caffé nero carico amaro*, la *senape*, ecc. col temporaneo uso esterno di lozioni con acquavite, di senapismi volanti, di piediluvii e maniluvii caldi, di fomentazioni calde; si faccia *odorare* il liquore d'ammoniaca caustica o l'aceto aromatico. — ADELMANN e BEDDOES lodano internamente anche la radice di serpentaria. — Contro i disturbi gastrici risultanti dall'uso medicinale della digitale, QUEVENNE e HOMOLLE raccomandano le polveri effervescenti ed i clisteri ammollienti, come contro i fenomeni cerebrali commendano i clisteri di sale, i senapismi, i purganti e persino il salasso, che crederei sempre controindicato. — Contro i fenomeni cardiaci io usai sempre con profitto i brodi caldi, il vino forte, il caffè nero amaro caldo e l'etere solforico, e sopratutto anche la corrente d'aria fresca e le docce fredde.

La digitale agisce anche se applicata *esternamente*, e perfino ad *epidermide intatta*, come si osserva dopo l'applicazione della tintura di digitale. Maggiormente opera se impiegata per le applicazioni *endermatiche* (HOMOLLE) o per l'injezione *ipodermica* (EULENBURG), ed allora si aggiunge all'azione generale ancora un'azione locale irritante abbastanza intensa. Endermaticamente ed ipodermaticamente applicata, la digitalina

del commercio, che non è mai pura digitalina, infiamma producendo infiltrazione ed erisipela (HOMOLLE e QUEVENNE, LORENT, ERLENMEYER), fino all'ulcerazione e necrosi. M. SEMMOLA dice che la carne dei conigli e degli erbivori tollera molto bene il contatto della digitalina, mentre quella del cane e dell'uomo vi reagisce con gravi infiammazioni, così che l'injezione ipodermica può produrre perfino flemmoni gangrenosi. Portata nel *naso,* desta lo sternuto (BOUCHARDAT, SANDRAS, HOMOLLE e QUEVENNE). Applicata sulla *congiuntiva*, la digitalina produce dolore, annebbiamento della vista per dodici-quindici ore, scintille e leggera dilatazione pupillare.

Difficilissimo è parlare dell'azione della *digitalina* vera e pura, della *digitaleina*, della *digitoxina*, dell'*acido digitaleinico*, degli altri principii contenuti nella digitale purpurea: giacchè le diverse digitaline del commercio differiscono in proposito straordinariamente fra loro, ed anzitutto non sono digitalina pura, ma sono tutte più o meno composti mescugli di digitalina e digitaleina con assoluta prevalenza di questa ultima (come la così detta « digitalina » di HOMOLLE) o sono addirittura mescugli di sola digitaleina e digitina (come la « digitalina » così detta di MERCK).

Pare, del resto, assodato, che la *digitaleina* superi di gran lunga in tossicità ed azione specifica sul cuore la vera e pura digitalina, e bisogna convenire, che la amorfa digitaleina delle foglie di digitale, che si ritrova pure (ma senza digitalina) nei semi, vale più della cristallizzata digitalina.

La digitalina di HOMOLLE, che è riconosciuta impura per digitaleina in essa prevalente, agisce (VULPIAN, GUBLER) nelle rane con uguale tossicità come la digitalina di NATIVELLE, che è solo difficilmente solubile nell'acqua (ciò che, secondo HUSEMANN, spiegherebbe giustamente la sua minore attività).

La *digitalina cristallizzata* di NATIVELLE spiegherebbe in ogni caso un'azione otto-dieci volte più forte di quella della digitalina amorfa del commercio (MARROTTE, VIDAL): ma non bisogna dimenticare, che la comparazione è difficile, per la grande differenza delle diverse digitaline amorfe che si commerciano nella stessa Francia (HUSEMANN).

La *digitaleina* di NATIVELLE produce la morte delle rane e dei gatti molto più presto, che la digitalina di NATIVELLE, ed arresta il cuore della rana nella sistole a solo $^1/_2$ milligrammo (BÖHM e GÖRZ). Essa cagiona presto anche nell'uomo, come GÖRZ sperimentò su di sè medesimo, alle dosi crescenti di 1-5 milligr. per giorno, una continua diminuzione della frequenza di polso, rendendolo più forte e più pieno, ma anche molto eccitabile nei movimenti del corpo, così che questi producevano, anche se moderati, presto una grandissima frequenza.

La *digitoxina*, sperimentata da KOPPE su di sè, a 1-2 milligr. produce diminuzione di frequenza ed intermittenza dei polsi, prostrazione generale, ansia, xantopsia e debolezza di vista, grande nausea, vomiturizioni e vomito: ancora dopo 4 giorni continuava la debolezza dei polsi ed ancora dopo cinque giorni la perturbazione della vista.

L'*acido digitaleinico* produce, secondo HOMOLLE, alla dose di 45 centigram. dopo otto ore cefalea e nausea, e poi vomito ripetuto ogni quarto d'ora, diminuzione della frequenza dei polsi, prostrazione generale ed offuscamento della vista: malessere che si protraeva fino al quattordicesimo giorno.

I prodotti di decomposizione e sdoppiamento della digitalina e della digitaleina sono, secondo BECKER e MARMÉ, privi d'ogni azione sull'organismo animale: salvo la *digitaliresina* (*Digitaliresinum*), che risulta dal trattamento della digitalina di HOMOLLE e QUEVENNE, e la quale produce nelle rane dapprima forti convulsioni e poi rapida paralisi muscolare, e salvo gli altri prodotti resinosi di sdoppiamento della digitaleina e digitoxina (FLÜCKIGER).

§ 670. — **Parte fisioterapeutica.**

Dopo questa esposizione dell'azione fisiologica e tossicologica, passiamo a trattare l'azione fisioterapeutica della digitale. Se parliamo di quest'ultima appositamente, ciò è perchè questa droga agisce più d'ogni altra davvero in un modo assai differente sul sano e sull'ammalato, dimostrando con ciò a sufficienza che la sbaglia grossolanamente chi si fida di attribuire o di negare ad un rimedio un'azione terapeutica, basandosi esclusivamente su qualche sperimento *in anima vili*, su qualche vivisezione od altro.

I fatti principali, che si rilevano dallo studio dell'azione fisioterapeutica della digitale, sono indubitatamente quelli che si riferiscono al *cuore*, onde li tratteremo per i primi. Nel § precedente esponemmo le leggi che noi riconosciamo valenti in proposito, e che qui ricordiamo al lettore. È ora importante rendersi ragione del modo in cui quei fatti avvengono, del modo, insomma, in cui agisce la digitale. Per spiegarlo si sono messe innanzi molte teorie ed ipotesi, sulle quali vi è sempre ancora molto a ridire, ma le quali naturalmente si fondano tutte sui rapporti di innervazione del cuore. Egli è per questo che anche noi vogliamo rinfrescare la memoria riguardo alle nozioni sui sistemi nervosi presiedenti alla funzione cardiaca, e poi vogliamo considerare il significato fisiologico del miocardio stesso.

Gli esperimenti di WEBER, confermati e proseguiti da HENLE, LUDWIG e VOLKMANN, insegnano che il movimento del cuore dipende da due sistemi nervosi, uno il *muscolo-motore* col suo centro nell'*apparecchio ganglionare del cuore stesso*, ed in nesso specialmente col *gran simpatico* — e l'altro il *regolatore* o *moderatore* del cuore, col suo centro nel *midollo oblungato* e rappresentato dai nervi *vaghi* o pneumogastrici. Il primo eccitato, per es. faradizzato, accresce il numero delle contrazioni cardiache, e le risveglia, se arrestate, per eccitamento del vago; paralizzato, ne diminuisce il numero; il secondo paralizzato lo aumenta in modo straordinario, mentre debitamente eccitato lo diminuisce in un modo evidentissimo. Solo si noti che l'eccitamento de' vaghi deve raggiungere un certo grado d'intensità, perchè se è troppo debole, accelera piuttosto la

frequenza delle contrazioni cardiache, anzichè ritardarla (Moleschott, Schiff). Gli esperimenti di Betzold, Goltz, Ludwig e Thiry dimostrarono che, oltre il centro moderatore, vi ha nel midollo oblungato ancora un *centro vasomotorio,* distrutto il quale si avrebbe una grande dilatazione de' vasi e quindi un notevole rallentamento della corrente sanguigna, mentre eccitandolo si otterrebbe una contrazione di quasi tutte le arterie del corpo con aumento della pressione sanguigna ed aumento della frequenza di polso. Traube opina che l'influenza diretta dal centro vasomotorio sul cuore si spieghi da ciò, che questo sistema, come domina tutte le arterie, domini anche le coronarie del cuore, col che non spiega, però, come la diminuzione dell'afflusso di sangue *arterioso* alle pareti del cuore accresca il numero delle sue contrazioni. — Il *nervo depressore* di Cyon, che si osserva in varii animali, come nel coniglio e nel gatto, e che è il principale nervo sensitivo del cuore, l'eccitazione del cui moncone centrale determina per azione riflessa sul vago un rallentamento dei battiti cardiaci, e per dilatazione de' vasi periferici un abbassamento della pressione arteriosa, non è un nervo particolare del cuore, ma nasce anch'esso dal vago con due filetti, l'uno de' quali viene propriamente dal tronco del vago, l'altro dal laringeo superiore (ramo del vago anch'esso), e va isolato al plesso cardiaco: esso corrisponde ai rami cardiaci superiori del vago nell'uomo ed appartiene quindi, anch'esso, al sistema regolatore o moderatore del cuore (Cyon, Beaunis, Ludwig, Wundt).

D'altro canto, *il cuore è un muscolo,* e già Haller diceva che il cuore batte sotto l'influenza della sua propria irritabilità, e Willis proclamò la indipendenza delle contrazioni cardiache dai nervi, tanto dal pneumogastrico, quanto dal simpatico. Bernard avverte precisamente, che l'influenza del sistema nervoso, quando si fa valere, ha per risultato il disturbo e l'arresto del movimento cardiaco. È importante in proposito la sperienza fatta sul cuore col curare: questo paralizza il pneumogastrico ed il gran simpatico, il sistema moderatore e quello muscolo-motore del cuore, e non ostante ciò il cuore continua a battere, mentre la faradizzazione del pneumogastrico non vale più ad arrestarlo, nè quella del gran simpatico ad accrescere la frequenza delle sue contrazioni. Io ritornerò sulla importanza del muscolo cardiaco, parlando del modo d'azione della digitale sul cuore.

Ora passiamo alla *spiegazione teorica dell'influenza della digitale sul cuore.*

In proposito la teoria più importante è quella di Traube. Se si injetta nella vena giugulare esterna di un cane un'infusione ordinaria di digitale, si ottiene sopratutto una diminuzione della frequenza di polso, e se poi si recidono i due pneumogastrici al collo, la frequenza di polso cresce presto di nuovo. All'incontro, se i pneumogastrici si recidono prima, col che la frequenza di polso si rende straordinariamente grande, la injezione della digitale nel sangue non ha più l'effetto di diminuirla. Da questo sperimento si deduce, che nelle solite dosi la digitale agisce eccitando i nervi vaghi, e quindi il sistema regolatore del cuore (mentre nelle dosi troppo

grandi lo paralizza). Secondo TRAUBE, la digitale irrita e quindi eccita prima il sistema regolatore, e poscia quello muscolo-motore del cuore; ora, siccome l'irritazione del primo si ha più presto, ed essa prevale a quella del secondo già esistente per le condizioni patologiche dell'individuo, ne risulterebbe la diminuzione della frequenza delle contrazioni cardiache; più tardi, però, l'eccitamento del sistema regolatore cederebbe il luogo alla paralisi del medesimo, e coincidendo questa colla posteriore irritazione del sistema muscolo-motore, ne seguirebbe un aumento eccessivo, straordinario della frequenza de' battiti cardiaci. È da ricordarsi solo che SCHROFF dichiarò inesatta l'osservazione di TRAUBE che grandi dosi aumentino la frequenza di polso, e quindi dichiarò non sostenibile anche la ipotesi ingegnosa di TRAUBE, combattuta già prima da LENZ; anzi, SCHROFF trovò il ritardamento del polso costantemente proporzionato alla dose. Ma io devo come clinico dire in proposito che il più delle volte la maggiore frequenza avviene davvero, quando comincia la diminuzione di forza, la paralisi dei ventricoli, ed io ritengo, praticamente parlando, quella come conseguenza di questa. — È da ricordarsi ancora, che la digitale diminuisce la frequenza dei polsi anche, ma assai meno, dopo paralizzati previamente i vago-simpatici coll'atropina (RUMMO e FERRANNINI). Le dosi medicamentose della digitale irriterebbero quindi i vaghi, non solo nel loro centro, ma anche nelle loro terminazioni entro il cuore, o nell'apparecchio ganglionare intracardiaco che sta in rapporto colle terminazioni cardiache del vago. Questa influenza dell'atropina esclude anche l'opinione di A. B. MAYER, che l'irritazione de' vaghi sia l'effetto di un primitivo aumento della pressione sanguigna del cervello. Invece, FOTHERGILL ritiene che la digitale irriti specialmente ed anzitutto il simpatico, producendo in una certa dose gli stessi effetti della faradizzazione di questo nervo. — In dosi eccessivamente grandi, però, la digitale non paralizzerebbe soltanto il sistema regolatore del cuore, ma anche quello muscolo-motore, e da ciò si spiegherebbe, perchè allora non accresce più la frequenza delle pulsazioni cardiache, ma le rende debolissime, aritmiche, intermittenti, e finalmente le arresta completamente.

La parte clinicamente importante dell'azione della digitale sul cuore, si studia, però, meglio al letto dell'ammalato, anzichè sui cani. Ed in proposito è praticamente importante il fatto empirico ed incontestabile che *la digitale nei vizii cardiaci diminuisce la frequenza anormale del polso ed in pari tempo lo rende più regolare e più forte, riordinando la perturbata circolazione e togliendo sopratutto la stasi nei capillari.* Prima di spiegare l'azione della digitale, come noi la intendiamo, vogliamo gettare uno sguardo retrospettivo sulle dottrine esistenti in proposito.

Che come noi diciamo, la digitale *accresca la forza sistolica del cuore,* non è affatto da tutti accettato neppure oggi giorno, ed una falange di insigni osservatori tuttavia sostiene vivamente l'opposto, ritenendo per ferma l'antica dottrina, che la digitale sia un mezzo *assolutamente debilitante, deprimente il cuore.* Da RASORI, che respingendo l'idea essere la digitale un farmaco moderatore o regolatore dell'azione car-

diaca, la dichiarò il mezzo perturbatore per eccellenza del cuore: perchè oltre di diminuire la frequenza e forza dei polsi li rendesse anche intermittenti o completamente irregolari, — e da Giacomini, che la considerò come un controstimolante, un ipostenizzante, fino a Trousseau, che la disse un sedativo ed a Bouillaud, che la soprannominò l'oppio del cuore: la grande maggioranza dei farmacologi e dei clinici si accordò nel negare alla digitale completamente, in tutte le circostanze e per tutte le dosi, la virtù di poter accrescere la forza sistolica del cuore. Noi troviamo fra i nostri avversarii da una parte i farmacologi Buchheim, Oesterlen, Clarus, Schroff, dall'altra i clinici Stokes, Thompson, Canstatt, Wunderlich, Oppolzer, Bamberger, Duchek, Lebert, Friedreich, e fra i nostri Maggiorani e Burresi. Quest'ultimo fece molte osservazioni collo sfigmografo e ne ritrasse risultati opposti a quelli ottenuti da Tommasi e da *me*, ed i corollarii relativi del suo lavoro sono redatti in questi termini: « La digitale amministrata a dose ordinaria, *nel più* dei casi rallenta ed indebolisce l'azione cardiaca; questi effetti non si manifestano d'ordinario che quattro-sei giorni dopo l'amministrazione del rimedio; questi medesimi effetti possono durare per otto o dieci giorni dopo la sospensione dell'uso della digitale; in alcuni ammalati la digitale non produce alcun effetto apprezzabile o lo produce solo ad una dose alquanto maggiore dell'ordinario... ». Di questi corollarii noi non possiamo in alcun modo accettare la sentenza assoluta che la digitale *indebolisce* regolarmente, nella dose ordinaria, l'azione cardiaca, e facendo astrazione dal fatto, che lo sfigmografo usato da Burresi è lo strumento più malsicuro, come io stesso mi convinsi, per misurare la forza sistolica del cuore, vediamo con piacere, che Burresi si accorda con noi nella indicazione della digitale ne' casi di stenosi dell'orificio atrioventricolare sinistro, dove certamente la ipertrofia non può sviluppare la forza *eccessiva*, ed in tutti « i casi di ipertrofia con qualsiasi vizio organico degli orificii, quando la eccessiva frequenza delle contrazioni cardiache potentemente contribuisce ad accrescere gli ostacoli opposti al circolo dai vizii organici esistenti », perchè qui la eccessiva frequenza certamente non permette eccessiva forza del cuore. — Vogliamo infine ricordare qui anche l'opinione di Niccolò Cervello, il quale crede potersi agevolmente spiegare tutta l'azione della digitale, tanto riguardo al cuore, quanto riguardo ai reni, considerandola come *antispasmodica*, col che N. Cervello viene ad ammettere ne' vizii cardiaci con azione irregolare del cuore uno *spasmo* (senza dubbio *riflesso*) del miocardio, che noi, però, colle nostre convinzioni sulla meccanica della grande pompa cardiaca, non crediamo in generale necessario di ammettere, e che praticamente in molti casi si deve addirittura escludere; a non ricordare qui il fatto che nel vero cardiopalmo nervoso la digitale è sempre controindicata, perchè spessissimo addirittura nociva.

Dall'altro canto, in mezzo ai sostenitori di queste opinioni, si fecero sempre sentire alcune voci dissonanti sulla proprietà della digitale. Così Currie in poetico entusiasmo la chiamò il talismano del cuore, mentre più sobriamente Maclean la disse il controllo del cuore e Bean la china del

cuore. DARWIN, WITHERING, WARREN, SAUNDERS, FULLER e MURRAY dividevano simili opinioni. Sopra tutti, però, KREYSIG si sforzò a dimostrare con buoni ragionamenti, che la digitale, che è utile nella dilatazione del cuore con pareti sottili, non può se non agire rinforzando la contrazione cardiaca, e che anche nelle altre malattie organiche del cuore, dove la digitale giova, non si può ragionevolmente ammettere, che il cuore agisca con troppa forza. Più tardi il già citato BEAN fece vedere come la digitale fosse utilissima nella da lui detta « *asistolia* », cioè nella nostra *insufficienza del miocardio*, e come il polso che per la digitale da frequente diventa raro, acquista in volume, forza e ritmo, ciò che perde in numero di battute, con altre parole come la onda sanguigna da piccola e debole diventa grande e forte. JAKSCH *sen.* a Praga ed *io stesso* abbiamo pure clinicamente constatato che la digitale rinforza la sistole cardiaca; io posso, però, oggi aggiungere, che ciò riesce più evidente solo là dove il pneumogastrico è eccitabile ed il muscolo del cuore non è degenerato, e quindi è *capace* da sè di dare ancora un polso forte: dove il miocardio è troppo debole, questo effetto naturalmente manca. Il rinforzamento della sistole cardiaca dipende da ciò che essa diminuendo il numero delle contrazioni cardiache, *rende possibile il più completo vuotamento dei ventricoli,* e quindi rinforza, almeno relativamente, anche la sistole del cuore. TOMMASI diceva benissimo: « L'aumento della forza sistolica dipenderà forse dall'essere le contrazioni più complete, più piene, quando la frequenza diminuisce: la frequenza molta stanca il cuore ». *Diminuendo la frequenza,* il cuore, però, non solo gode un *relativo riposo,* ma diventando maggiore l'intervallo fra una sistole e l'altra, *il ventricolo guadagna il tempo necessario a vuotarsi completamente,* e da ciò si comprende che *la circolazione si fa più regolare, più facile,* e che *la forza sistolica del cuore,* anche prescindendo dall'eccitamento del vago, *cresce ne' suoi effetti.* Quindi anche il polso nelle arterie periferiche, specialmente nelle radiali, diventa più grande, perchè un'*onda di sangue maggiore* vi arriva con ogni sistole del cuore; e diventa più forte, perchè la spinta del cuore è più regolare e più energica. Oltreciò, egli è un fatto fisiologico e da me molte volte clinicamente dimostrato, che la grande frequenza delle contrazioni cardiache tende a compensare la insufficiente forza delle medesime, e questa debolezza e frequenza ha per conseguenza l'incompleto vuotamento dei ventricoli. Se l'azione tumultuaria del cuore è calmata in modo, che coll'aumento della forza sistolica ritorna completo il vuotamento dei ventricoli, anche la frequenza delle contrazioni cardiache diminuisce. Noi stiamo qui davanti ad un nuovo circolo vizioso, come se ne riscontrano tanti nella natura, dove l'effetto diventa causa di proprio aumento: qui la debolezza produce grande frequenza e la frequenza accresce di nuovo la debolezza. Noi sappiamo che assai spesso il solo riposo, senza la digitale, basta a calmare il cuore, perchè diminuendo la pressione esterna (esercitata da' muscoli che si contraggono) sul sistema arterioso, e minorando quindi gli ostacoli alla circolazione, il cuore non continua a stancarsi eccessivamente, la sua forza diventa sufficiente, e per questo solo fatto diminuisce la frequenza anormale delle sue contra-

zioni, e si rendono le medesime quindi più complete. *Clinicamente il valore principale della digitale consiste, dunque, nel rendere più completo il vuotamento dei ventricoli,* col che avviene contemporaneamente il rinforzamento del polso, la sua maggiore regolarità e la diminuzione della sua frequenza. Io sono stato più volte nel caso di dare una prova obbiettiva dell'azione rinforzante la sistole cardiaca, ne' casi di dilatazione del cuore per la troppa pressione interna del sangue e per la floscezza ed il rilasciamento del miocardio con azione debole ed irregolare: più volte dopo le dosi sufficienti di digitale ho visto entro uno o due giorni *ridursi alla metà la estensione dell'ottusità cardiaca* e contemporaneamente diventare più forte e più raro il polso; evidentemente si è dovuto rinforzare il cuore, se poteva contrarsi alla metà del suo volume precedente, vuotarsi, dunque, del contenuto eccessivo che primo in esso stagnava, e produrre un impulso più forte.

Un'ulteriore conseguenza del rinforzamento della sistole cardiaca e del regolamento dell'azione cardiaca, della maggiore quantità di sangue che entra nelle arterie e defluisce dalle vene, è *l'aumento della pressione sanguigna nelle arterie* e quindi la *diminuzione della medesima nei capillari e nelle vene.* È questa un'altra quistione di molta gravità che tiene diviso il campo degli scienziati ed estende la sua influenza sul campo della pratica, in modo da cagionare le più grandi discordie e da far condannare dagli uni quella indicazione della digitale, che riconoscono unicamente salutare gli altri. Finchè si disputa in teoria, meno male . . . ma quando si litiga in pratica, non è certamente l'infermo che come terzo ne goda. È per questo che ci crediamo in obbligo di esaminare un po' estesamente anche questa importantissima quistione.

Contrariamente alle nostre qui enunciate convinzioni, Traube sosteneva una volta dietro proprii sperimenti sui cani, che la digitale, influendo sul sistema regolatore del cuore, diminuisca la pressione laterale del sangue sulle pareti dei vasi, e che quindi diminuisca anche la velocità della corrente sanguigna. Queste antiche sperienze di Traube che, del resto, non fecero che appoggiare le vecchie e dominanti opinioni sulla digitale, considerata ognor semplicemente come il narcotico del cuore, corroborarono tutto il mondo clinico nella dottrina che la digitale si debba ordinare solo nelle cardiopatie con eccitamento anormale dell'azione cardiaca, e proscrivere in tutti i casi di debolezza ed aritmia dei polsi. Anche Mackey, Sawyer e Forster sostennero la diminuzione della tensione arteriosa dopo la digitale, ma più dopo le grandi dosi della medesima che paralizzerebbero il cuore, anzichè dopo le minori che Mackey pure considerava come eccitanti del cuore, col che si avvicinò alla verità dei fatti. Perfino Oppolzer dichiarava ancora l'azione della digitale come deprimente, tanto riguardo alla frequenza, quanto riguardo alla energia delle contrazioni cardiache, e Friedreich era della stessa opinione, e voleva con essa prevenire le flussioni arteriose. In tal caso il polso dovrebbe per la digitale divenire assolutamente più debole, ciò che evidentemente non avviene, se la si somministra, per es., in un caso di insufficienza della bicuspidale o di stenosi di uno degli orificii del cuore sinistro.

D'altro canto, le sperienze in proposito istituite da Lenz coll'injezione di digitalina nelle vene dimostrarono, che la pressione laterale cresce almeno in principio costantemente dopo ottenuto il ritardo del polso; ed a simile conclusione pervennero Jaksch *sen.*, Briquet, Marey, Chauveau, Siredey e Winogradoff. *Io stesso* constatai clinicamente questo fatto sugli ammalati di cuore, convincendomi che il medesimo non si può dimostrare che difficilmente sul sano e forse mai sul febbricitante, e già ne' miei primi scritti mi dichiarai partigiano dell'azione cardiocinetica della digitale. Presto anche Niemeyer colle sue osservazioni cliniche venne a sostenere il rinforzamento della sistole cardiaca e quindi del polso per le dosi medicamentose della digitale, e ricordando i citati esperimenti di Traube, egli scrive: « I clinici, come pure i medici esercenti, dovrebbero sempre, per favorire il progresso della terapia, riguardare maggiormente i risultati terapeutici constatati sull'uomo ammalato, anzichè perdere il tempo con inutili sperimenti farmacologici sui cani ». Del resto, quella teoria di Traube, già negata da Lenz e da Schroff, che la combatterono sperimentalmente, venne in fine confutata dallo stesso Traube, che ripetendo altre volte gli sperimenti sulla digitale, pervenne a risultati direttamente opposti ai suoi precedenti, ma più concordi coi fatti clinici. Egli stesso dimostrò in ultimo col chimografo di Ludwig, che la pressione laterale sulle pareti delle arterie cresce per la digitale, anzichè diminuire; ciò che indica un aumento nella forza sistolica del cuore. Lo stesso risultato ottennero da noi Tommasi ed Oehl, ripetendo quelle sperienze a Pavia, e lo stesso fatto fu sostenuto da De Martini a Napoli. Si è visto, insomma, che le dosi medicamentose, vale a dire le dosi piccole, somministrate per bocca, aumentano subito la pressione del sangue nell' albero arterioso, e che questo aumento crescente fino ad un maximum corrisponde in ispecie al periodo del rallentamento della frequenza di polso; soltanto le dosi grandi producono qualche volta, ma non così spesso come si diceva, dapprincipio una momentanea diminuzione della pressione sanguigna nelle arterie, dovuta più al repentino risentimento del miocardio venuto a contatto con una forte dose del veleno, anzichè alla influenza della digitale sui nervi del cuore: questa momentanea diminuzione della tensione arteriosa è seguita anche in questi casi entro brevissimo tempo da un aumento più o meno considerevole, il quale costituisce sempre il carattere essenziale e predominante della azione della digitale, e solo in ultimo, colla paralisi finale dei vaghi, cede il luogo ad una notevole diminuzione della pressione sanguigna nell' albero arterioso, la quale principia durando ancora il rallentamento della frequenza di polso, e crescendo coll'acceleramento della medesima continua fino alla morte.

Quanto ai rapporti fra la frequenza di polso e la tensione delle arterie, Traube co' suoi ultimi sperimenti dimostrò sugli animali che impiegando grandi dosi di digitale e facendole influire a poco a poco sull'organismo, come avviene dietro l'uso interno della medesima, si possono distinguere *tre stadii:* il *primo*, con diminuzione della frequenza di polso ed aumento della tensione arteriosa, il *secondo* con abbassamento straordinario della frequenza di polso ed incipiente diminuzione della pressione

sanguigna nelle arterie, ed il *terzo* con aumento straordinario della frequenza di polso e diminuzione straordinaria della tensione arteriosa. Quando, all'incontro, dosi grandi di digitale vengono a spiegare tutta la loro influenza in una volta, come avviene dietro le injezioni dirette delle medesime nelle vene, l'acceleramento del polso al di là del normale comincia prima che diminuisca la tensione delle arterie, così che il maximum della pressione sanguigna aumentata coincide non col rallentamento, ma coll'acceleramento della frequenza di polso, precedendo, però, sempre il maximum di quest'ultima; una diminuzione straordinaria della pressione sanguigna nelle arterie non avviene che poco tempo avanti la morte, quando anche la frequenza accelerata del polso è nuovamente caduta, senza che, però, sia discesa sotto il normale (1).

Ma se, secondo il fin qui detto, la digitale nelle dosi medicamentose *aumenta la pressione nelle arterie*, essa in verità *diminuisce la pressione nei capillari*, perchè in una cardiopatia che ha prodotto stasi ed iperemia da rigurgito nelle reti capillari, l'urto continuo, che viene dal cuore, per quanto fosse debole, e la continua aggiunta di nuovo sangue da due parti, per il rigurgito e per la spinta a tergo, che accresce sempre la dilatazione dei capillari, dà origine ad una pressione laterale maggiore sulle pareti dei medesimi, di quella che vi ha luogo se il sangue corre regolarmente per essi, venendo aspirato dalle vene. Così la digitale abolendo il rigurgito e regolando la corrente sanguigna, dovrà, dunque, diminuire la pressione nei capillari. Per la stessa ragione, cioè per il favorito deflusso del sangue verso il cuore, *diminuisce la pressione nelle vene.*

Nelle cardiopatie questa influenza della digitale sulla pressione del sangue ne' vasi, ha una importanza pratica straordinaria, ed è ancora più facile ad intendersi che in individui sani. *L'aumento della pressione sanguigna nelle arterie e la sua diminuzione nei capillari e nelle vene, è qui una conseguenza naturale del regolamento dell'azione cardiaca:* se questa, da tumultuaria che era, viene moderata, se il ventricolo guadagna tempo da vuotarsi più completamente nella sistole e da riempirsi quindi meglio e con sangue nuovo nella diastole, una maggiore quantità di sangue, e con più forza, entra in ogni sistole nell'aorta, ed una maggiore quantità di sangue proveniente dalle vene si versa in ogni diastole nei ventricoli dal cuore: onde si intende da sè, che cresce la pressione nelle arterie tanto, quanto diminuisce nelle vene e per mezzo di loro anche nei capillari. — Si noti, però, che la diminuzione della pressione laterale potrà avverarsi nei capillari bensì là, dove la stasi dipende da disturbi idraulici generali, come appunto ne' vizii cardiaci, ma *non nelle infiammazioni dei diversi organi*, come specialmente *dei polmoni, dei reni*, ecc., dove la stasi collaterale è prodotta dalla flussione ed attrazione del sangue nella parte irritata: in questi casi la digitale deve accrescere, anzichè diminuire, la pressione ne' capillari.

Secondo alcuni, la digitale dà facilmente luogo ad *emorragie*, che

(1) L. Traube nella *Berliner Klinische Wochenschrift*, VII, 17 e 18. — Berlin, 1870.

si spiegherebbero appunto dall'aumento della pressione sanguigna nelle arterie. In ispecie Ferber vuole attribuire al suo uso le frequenti *epistassi ed enterorragie* da lui osservate nell'ileotifo, ma che probabilmente spettavano al tifo e non alla digitale. Io pure vidi talvolta emorragie dopo la digitale, ma ho avuto sempre motivo di attribuirle ad altra causa, ed in ispecie a quella stasi sanguigna, nei capillari, per combattere la quale la digitale si impiegava ne' vizii cardiaci.

Più importante è il rapporto tra le alterazioni della pressione sanguigna ne' varii vasi e l'*effetto diuretico* della digitale, il quale verificandosi, come già dicemmo (vedi il § 669), solo negli ammalati idropici per affezioni croniche del cuore, coincide perfettamente anche coll'*effetto idragogo* della medesima. Era falsa la spiegazione generalmente adottata e sostenuta anche da Clarus, che nelle idropisie dei cardiopatici la pretesa diminuzione della pressione sanguigna nelle arterie per la digitale, aumenti il riassorbimento del siero trasudato per i vasi sanguigni e linfatici, ed impedisca la ulteriore trasudazione: le arterie non vi hanno nulla a fare, anzi in queste la pressione è aumentata. Bisogna, invece, dire 1.° che l'abolizione del rigurgito e della stasi e la diminuzione della pressione sanguigna nei capillari, e non nelle arterie (vedi sopra), rende *possibile il riassorbimento del siero idropico* dopo aver posto fine alla ulteriore trasudazione, perchè, questa continuando per causa meccanica, siero può bensì uscire, ma giammai rientrare nei vasi; e 2.° che l'abolizione del rigurgito nelle grandi vene (vene cave) riattiva l'*aspirazione nei condotti linfatici* e con ciò rende possibile l'avanzamento verso il cuore del siero che si trova stagnante ed eccessivamente accumulato negli interstizii e canali de' tessuti, che costituiscono, secondo Ludwig e secondo *me*, il principio senza pareti dei vasi linfatici. In questo modo, dunque, si spiega l'azione idragoga, ossia antidropica della digitale, la quale promuovendo ne' trasudamenti meccanici il riassorbimento di siero e portando così molta acqua nel sangue, diventa in pari tempo una delle condizioni dell'*effetto diuretico* della digitale nelle rispettive idropisie.

Ma tutte queste considerazioni lasciano sempre ancora aperta la quistione quale sia propriamente la ultima ed essenziale causa dell'azione diuretica della digitale: ed a questa crediamo di rispondere con molta sicurezza, riconoscendo che *l'accrescimento della forza sistolica del cuore e della pressione sanguigna nelle arterie renali, facilita la filtrazione del siero nei gomitoli malpighiani* e quindi il suo passaggio (o trasudamento) dai capillari ne' principii contorti de' canaletti uriniferi; mentre in pari tempo *l'abolizione della stasi renale per il regolamento ed acceleramento della circolazione renale fa sì, che nell'unità del tempo maggiore quantità di sangue percorra il parenchima de' reni*, onde questo riceve maggiore quantità di materiale uropoietico. Da ciò si vede che l'effetto idragogo e diuretico della digitale è meramente secondario, indiretto, e che dipende dalla sua azione sulla meccanica della circolazione; si comprende da ciò anche, perchè la digitale non avrà mai un effetto diuretico nei sani, od in quegli idropici in cui la trasudazione

dipende da tutt' altro che da insufficienza del miocardio a vincere gli ostacoli della circolazione. Oggimai pochi ritengono che la digitale possa avere particolari proprietà diuretiche, agendo direttamente sui reni; è da ricordarsi in proposito l'ipotesi che la digitale potesse influire su quel sito del midollo oblungato che, se punto, produce il diabete insipido (Buonomo): ma dalle nostre osservazioni cliniche e dai nostri sperimenti fatti altre volte per dilucidare la quistione di un'influenza diuretica della digitale indipendente da disturbi della circolazione, non ci crediamo autorizzati ad appoggiare qualsiasi ipotesi che tenda ad attribuire a questa droga una virtù diuretica propria e diretta. Noi sosteniamo, invece, questa formola: *la digitale non spiega nessuna* AZIONE *diuretica ed idragoga, ma essa può bensì avere un* EFFETTO *diuretico ed idragogo.*

Quanto al *modo d'azione della digitale sul cuore*, da cui risulterebbero tutti questi effetti sulla circolazione, si ammette che l'aumento della pressione nelle arterie dipenda dall'influenza della digitale sul sistema vasomotorio, perchè si osserva anche coi vaghi recisi, ma non col midollo reciso. Traube credeva che l'aumento della tensione delle arterie dipenda dall'influenza eccitante della digitale sul centro vasomotore nel midollo oblungato, che spetterebbe alle piccole dosi, e che la diminuzione di quella pressione dipenda dall' effetto paralizzante che sul medesimo spiegano le dosi grandi. S'intende, però, sempre, che quando l'azione della digitale si spinge fino alla paralisi del sistema regolatore, e sia che ciò si ottenga con dosi troppo grandi, o con dosi modiche, ma troppo a lungo ripetute da produrre un grave effetto cumulativo, la pressione del sangue diminuisce rapidamente anche nelle arterie, la forza sistolica del cuore si esaurisce, e l'arresto della circolazione per paralisi del miocardio chiude la scena del quadro tossicologico. Se la dose tossica della digitale è piuttosto grande, allora lo stadio dell'irritazione del sistema regolatore del cuore può essere così breve da passare inosservato, o può davvero mancare del tutto e quindi si possono avere subito i sintomi della paralisi del sistema regolatore, vale a dire la frequenza grande e la deboleza dell'azione cardiaca con diminuzione della pressione nell'albero arterioso. Ma anche nella maggior parte dei casi letali di avvelenamento per digitale, la pressione sanguigna nelle arterie cresce fino alla morte. Fothergill, A. B. Mayer e Brunton spiegano ciò ammettendo una contrazione delle piccole arterie, la quale è, però, negata da Böhm, che attribuisce l'aumento della pressione sanguigna all'effetto cresciuto del lavoro cardiaco stesso.

Come che sia, certo è, del resto, che secondo le idiosincrasie individuali prevalgono negli uni i fenomeni di irritazione, e negli altri quelli di depressione del sistema regolatore e da ciò si può spiegare perchè nell'effetto della digitale si siano osservate tante differenze, e perchè alcuni, del resto rari, ammalati non la tollerino affatto, e se soffrono vizii cardiaci, ne abbiano l'effetto opposto di quello sperato. In questo modo mi spiego anche, come in casi di dilatazione del cuore, di atrofia o degenerazione adiposa del miocardio, non che in insufficienze o stenosi non

abbastanza compensate, il polso delle arterie periferiche possa dopo la digitale non solo ritardarsi e regolarizzarsi, ma anche rinforzarsi, e come possano riaccentuarsi il tono delle valvole sigmoidee, e rinforzarsi gli altri toni del cuore e delle arterie.

Nella considerazione del modo di azione della digitale, è pure importante che si tenga calcolo del *muscolo del cuore*, su cui, secondo la mia convinzione scientifica, la digitale agisce assolutamente paralizzando, per cui direi che la *digitale rinforza la sistole, finchè prevale l'eccitamento del vago alla depressione del muscolo cardiaco.* Certo è che dopo la morte da avvelenamento per digitale *il miocardio perde molto presto la sua eccitabilità elettrica* (STANNIUS), ciò che dimostra che *la digitale è un veleno veramente narcotico per il muscolo del cuore,* circostanza alla quale si ebbe troppo poco riguardo, dacchè si volle tutto far dipendere dalla sua influenza sui vaghi. In questo modo si capisce anche meglio la intermittenza, lentezza e debolezza eccessiva dei polsi che precede la morte, e che evidentemente risulta dall'*insufficienza muscolare* del cuore, precedente alla totale perdita della sua irritabilità. In questo modo si spiegano anche le contraddizioni dei varii autori sull'essenza dell'azione della digitale e la diversità di quell'azione secondo la dose della medesima. Questa mia veduta è eminentemente appoggiata ancora dalle esperienze di VULPIAN, che *la digitalina paralizza prontamente il cuore della rana anche dopo l'avvelenamento di questa col curare.* È noto, che il cuore dopo l'avvelenamento col curare continua a battere, non essendo colpito il miocardio, ma solo i nervi del cuore: or bene, se la digitalina paralizza il cuore ancor battente dopo l'avvelenamento da curare, è innegabile, che *essa paralizza il muscolo cardiaco,* perchè dopo l'avvelenamento da curare non ci sono restati ganglii o nervi da paralizzare; e se la digitalina non paralizzasse il muscolo del cuore, non dovrebbe spiegare nessun'influenza paralizzante sul cuore in quelle condizioni. — Intanto BÖHM ritiene, dietro esperimenti che la prima ed iniziale azione della digitale sul muscolo cardiaco sia quella di eccitarlo, di *rinforzarne le contrazioni*, e basterebbe un mezzo riempimento del ventricolo, nei mammiferi, per provocare una nuova contrazione, e da quest'azione della digitale dipenderebbe anche la contrazione tonica del cuore nella sistole dopo la morte per digitale. Anche RUMMO classifica la digitale fra i mio-neuro-cardiocinetici, e tale bisogna riconoscere veramente la digitale nelle *dosi piccole* a scopo *terapeutico*, mentre nelle dosi *maggiori*, eccedenti quelle medicamentose, riesce *cardioplegica per il muscolo cardiaco più presto che per i nervi cardiaci.*

Altri autori si occuparono della influenza della digitale, che vollero avere scoperta sul gran simpatico e sulle fibre vasomotorie della periferia, e vennero quindi a risuscitare l'opinione di HUTCHINSON, che non era mai riuscita di accaparrarsi il favore degli uomini di scienza. LEGROUX, che vide dopo l'injezione di digitalina sotto la pelle del coniglio, contrarsi i vasi nell'orecchio di questo, ritiene che la digitale agisca solo in dose tossica direttamente sul cuore, mentre in dose terapeutica accrescerebbe sopratutto la contrattilità dei vasi periferici e gioverebbe al

cuore solo secondariamente; ristabilito, cioè, l'equilibrio della circolazione nei capillari ed abolita quindi la stasi, il cuore si troverebbe alleggerito di lavoro e la digitale agirebbe così, in quanto che nelle solite dosi terapeutiche ecciterebbe solo il gran simpatico e solamente nelle grandi dosi ecciterebbe anche i nervi moderatori del cuore (?). REITH, invece, ammette che la digitale paralizzi il gran simpatico, onde si dilaterebbero i vasi proprii delle pareti del cuore, non che il cuore medesimo; al consecutivo afflusso di sangue, alla diastole più spiegata, seguirebbe una sistole più violenta (?). HIMEDOL si spiega l'azione della digitale per l'eccitamento del simpatico, onde risulterebbe contrazione de' vasi, quindi ristringimento del letto della circolazione e da ciò aumento della pressione del sangue; dalla diffusione dell'eccitamento dal simpatico al centro moderatore del cuore, dipenderebbe il rallentamento dei movimenti cardiaci, mentre il loro rinforzamento avrebbe per cause da un canto l'accumulo di stimoli secondarii e forse l'azione riflessa dalle terminazioni nervose stimolate dall'acido carbonico accumulato (?), e dall'altro canto l'accresciuto ostacolo della circolazione derivante dalla contrazione dei vasi periferici.

Di speciale importanza per la medicina pratica, è quello che si riferisce all'ammissione dell'*azione antifebbrile* ed *antiflogistica* della digitale, dedotta teoricamente dalla influenza della medesima sul cuore, sulla circolazione in generale e sulla termogenesi.

Come è noto, io sono in generale *ostile all'ammissione che la febbre o la flogosi si possano realmente combattere con un rimedio* e specialmente con un rimedio interno: sono processi fisicamente necessarii nelle date condizioni, i quali nascono per la *reazione organica* contro determinate influenze che perturbano il normale ricambio di materia e la normale produzione. Ammetto volontieri, che qualunque rimedio alieno all'organismo, che agisca deprimendo sul sistema nervoso, debba in una certa dose, nella quale, cioè, comincia a spiegare un'*azione tossica*, abbassare il polso e la temperatura, ritardare il ricambio materiale e diminuire i processi attivi della nutrizione, ed in questo modo interrompere la febbre ed anche la flogosi: ma finita l'azione tossica del rimedio, la febbre ritorna e la flogosi riprende il suo corso, fuorchè nel caso che ancor prima che si fosse esplicata l'azione deprimente del rimedio, od anche durante l'apparente tregua, il processo morboso abbia raggiunto il suo termine e si sia felicemente risolto: e non può essere nell'intenzione di un medico ragionevole l'ottenere un effetto puramente sintomatico e transitorio al prezzo di un avvelenamento, che, tutto sommato, non può riuscire che dannoso all'organismo.

Io ho potuto in generale, e per gran parte anche in dettaglio, confermare le rigorose conclusioni di THOMAS, concordanti pure in massima con quelle di WUNDERLICH; ed essendo le medesime importantissime per la diligenza, il rigore delle osservazioni ed il valore che hanno oggi, in cui si fa tanto abuso di digitale, le riproduciamo quasi verbalmente, anche perchè correggono molti errori di TRAUBE e de' suoi seguaci, troppo diffusi nelle scuole mediche estere e nostrali.

L'effetto della digitale sui due principali sintomi della febbre, sulla frequenza di polso e sulla temperatura febbrile, è più evidente nelle affezioni di decorso regolare e di lunga durata, che in quelle con rapida e pronta defervescenza, dove può mancare anche del tutto; per aver quest'effetto, ci vuole almeno la continuazione del rimedio per due o più giorni (1). L'efficacia della digitale è più manifesta nel suo effetto massimo, a cui può precedere (per la temperatura e per il polso) uno stadio di diminuzione preparatoria, ed a cui può seguire un effetto consecutivo, consistente in un'ulteriore diminuzione anche dopo sospeso il rimedio, onde l'intensità dell'azione complessa è molto variabile. Nelle affezioni in cui il periodo febbrile ha una breve durata (per esempio nella pneumonite), l'effetto della digitale è molto minore, la resistenza dell'organismo contro essa molto maggiore (2), che in quelle di lunga durata (come nel tifo); nelle prime, quando la digitale riesce a spiegare un'azione, questa è tarda e si limita alla frequenza del polso; nelle ultime comincia più presto e spesso colpisce la temperatura prima del polso (3). Anche là dove si ha un'intensa azione massima, la quale, però, non si può con certezza attendere neppure dopo grandi dosi, può mancare del tutto la consecutiva *durevole* diminuzione della frequenza di polso e della temperatura. Le piccole dosi possono pure produrre un effetto, ma più tardi; là dove si interrompe la somministrazione con intervalli più frequenti, le ultime dosi sembrano aver un effetto maggiore che le prime. Anche usando la digitale in un periodo posteriore della malattia, sembra ci voglia la stessa quantità di digitale, per ottenerne l'effetto, come impiegandola subito dapprincipio. L'influenza sulla temperatura e sul polso si può talvolta osservare più nelle prime ventiquattr'ore, ed ora più su quella, ora più su questo. L'uso della digitale perturba spesso notevolmente l'alternare regolare della esacerbazione e remissione della temperatura. — La frequenza di polso talvolta, al principio della amministrazione di digitale, od anche immediatamente prima che la temperatura si abbassi, viene talvolta notevolmente accresciuta per poche ore od anche per uno-due giorni: ma anche senza che la temperatura si comporti

(1) E inoltre ci vuole l'impiego di dosi grandi, molto più grandi di quelle che si usano in Italia, dosi di 4-6 grm. e più in un giorno, come si ordinano in Germania, ma come non avrei coraggio di raccomandare *neppure per un tentativo* nei nostri infermi. Vedi il § seguente, dove parliamo della *dose e modo d'amministrazione*. C.

(2) Perchè la febbre ordinariamente più breve, ma più intensa, percorre le sue fasi normali, prima che si faccia valere l'azione tarda della digitale. C.

(3) Nella pneumonite l'azione della febbre sul cuore prevale a quella della digitale, anche perchè il *muscolo* cardiaco, salvo i casi di pneumonite adinamica, vi è meno indebolito, e perciò la digitale resta sovente inefficace, e se riesce a spiegare un effetto, ciò avviene perchè il miocardio è capace di funzionare con forza ed il *vago* è accessibile alla azione della digitale, perchè meno sopito di quanto è nel tifo: perciò dalla digitale si ha nella pneumonite più effetto sul polso, ed invece nel tifo dove il muscolo è debole ed il vago facilmente sopito, da non risentire l'azione della digitale, più sulla temperatura. Il polso nel tifo si rallenta finalmente pure ne' casi più leggeri per l'influenza sul vago, ne' casi gravi per la paralisi, accresciuta dalla digitale, del muscolo cardiaco stesso. La digitale diminuisce certamente la resistenza dei tifosi, ed aumenta il numero delle vittime dell' « *arte* ». C.

in modo corrispondente, il polso può diminuire in frequenza subito o più tardi della temperatura (ed in quest'ultimo caso, più o meno presto dopo l'abbassamento della temperatura), interrottamente o senza interruzioni. Gli incrementi repentini e molto transitorii della frequenza di polso, che si verificano in forma accessionale durante il periodo della sua diminuzione manifesta, si osservarono in varii tempi, e sono determinati da influenze transitorie opposte alla digitale; se queste influenze contrarie durano e prevalgono per molto tempo, l'azione della digitale si può rendere *latente*, ma la frequenza di polso nuovamente cresciuta viene di nuovo diminuita per altre influenze che agiscono similmente alla digitale, oppure per nuove dosi di questo rimedio. — La durata dell'azione sulla temperatura si può determinare solo se vi ha un nuovo incremento della medesima, ciò che, però, manca nelle affezioni di rapida defervescenza; essa dura circa per una settimana. L'azione sulla frequenza di polso dura di solito un tempo più lungo che l'azione sulla temperatura, e può durare fino alla convalescenza. I minimi della frequenza di polso e della temperatura non stanno in determinati rapporti fra di loro. — La quantità necessaria della digitale per ottenere un effetto, varia nei singoli casi della stessa malattia e secondo i diversi osservatori; le quali differenze si spiegano solo in parte ammettendo una quantità inuguale di principii attivi ne' singoli preparati di digitale. — L'azione sulla frequenza di polso non spiega l'azione sulla temperatura; l'abbassamento di questa non si può spiegare per il semplice aumento dell'attività secretoria de' reni, delle glandole cutanee e di quelle intestinali; la cute come principale regolatore nella temperatura del corpo, ha la maggiore influenza in proposito anche nell'effetto della digitale. La digitale non è capace di abbreviare la durata della malattia, la sua influenza favorevole non si può esprimere per numeri, il suo effetto non assicura la prognosi favorevole, non allontana i pericoli di morte. — Talvolta può sembrare che eserciti un'influenza favorevole sulle alterazioni anatomiche degli organi lesi, ma di solito non è possibile constatarne alcuna. Siccome l'uso anche di *piccole* quantità (sotto sei grammi) può cagionare gravi e pericolosi accidenti, è necessaria la massima cautela nell'impiego delle dosi *maggiori*, ed è meglio evitarle del tutto (1). Stati di debolezza dell'organismo controindicano la digitale assolutamente. Il valore terapeutico della digitale non è considerevole (nelle malattie febbrili); essa corrisponde al più ad una indicazione sintomatica, ed è superflua ne' casi leggeri (2) (Thomas).

(1) Ecco che cosa s'intende per « *piccole* » quantità di digitale, impiegate nelle malattie febbrili, dai partigiani della azione antifebbrile ed antiflogistica della digitale. Certo è che le grandi dosi usate da Traube non sarebbero tollerate dai nostri ammalati italiani, come erano tollerate nemmeno dai miei ammalati di Praga, nè da quelli di Schroff a Oumütz ed a Vienna! Io ho visto troppo spesso seguire vomito e collasso dopo soli *due* gramni somministrati in ventiquattr'ore e per un solo o per due giorni, così che ho rinunziato ad ulteriori sperimenti con dosi simili. C.

(2).... mentre come pure Thomas dice sopra, è pericolosa ne' casi gravi: ed io sono sicurissimo che in ispecie nel tifo abbia molto più nociuto che giovato: triste esperienza fatta anche in qualche sala di ospedale di Napoli, dove la mortalità per dermotifo era molto maggiore che in altra sala, dove non si prescriveva che acqua fredda in abbondanza. C.

L'*azione antifebbrile della digitale* si deduceva semplicemente dalla diminuzione della frequenza di polso e dall'abbassamento della temperatura di corpo, che si credeva dipendente dalla pretesa diminuzione della pressione sanguigna nelle arterie, la quale cosa poi fu confutata per le dosi terapeutiche e riconosciuta solo come consecutiva all'aumento della tensione arteriosa dopo le dosi grandi od a lungo continuate.

Quanto al modo in cui la digitale diminuisce la *temperatura*, FERBER credeva di spiegare tutto per l'aumento della secrezione dei reni, della pelle e delle glandole intestinali; ma questo aumento non è tanto da bastare a sottrarre molto calorico. Anche TRAUBE dava molto peso a quell'aumento delle secrezioni, ma come noi già dicemmo precedentemente, la digitale non è nè un diuretico nè un diaforetico diretto, e la secrezione delle glandole intestinali non cresce considerevolmente che dopo le dosi avvelenanti. THOMAS crede che ne sia causa l'influenza specifica (eccitante?) della digitale sull'ignoto centro nervoso che si suppone presiedere al regolamento moderativo del calore organico, e che nella febbre sarebbe depresso, debilitato. ACKERMANN, che studiò la quistione mercè sperimenti sugli animali, credette di conchiudere, che la diminuzione della temperatura dipenda dall'aumento della pressione sanguigna nelle arterie, la quale produrrebbe anzitutto un aumento del calore alla periferia del corpo, mercè l'acceleramento della circolazione sanguigna nella pelle, e quindi anche una maggiore dispersione di calore, conseguenza di che sarebbe una diminuzione del calore del sangue nelle vene cave, e quindi, con accaloramento della periferia un rinfrescamento dell'interno: opinione che si potrebbe accettare per certi cardiopatici cogli estremi freddi cianotici, ma giammai per i febbricitanti di malattie acute.

Io sono sicuro che la digitale non è un vero antifebbrile, e che anche diminuendo il polso, non diminuisce il ricambio e consumo, come non diminuisce la produzione di urea, fuorchè là dove *avvelena:* ed in questi casi l'abbassamento della temperatura dipende dalla paralisi nutritizia, dal *diminuito ricambio*, dalla *minorata combustione* (vedi il § 669). Cito in proposito sopratutto le osservazioni di CLARUS, che trovò, conformemente alle *mie proprie* ricerche, che la diminuzione della temperatura e frequenza di polso dopo le dosi medicamentose di digitale nelle malattie febbrili, non si potè mai con certezza attribuire alla digitale, ma spesso alla declinazione od alla remissione spontanea della febbre; ed io anzi vidi più volte *crescere* sotto l'uso delle mie solite dosi (un grammo al giorno) di digitale la febbre, anzichè decrescere; ed usando dosi maggiori vidi, appena cessando l'effetto tossico della digitale, ritornare sempre la febbre e riprendere il suo corso ascendente o regolarmente remittente; ciò che non si verificò talvolta solo nella pneumonite se si trattava del quarto o sesto giorno, in cui la febbre dovea o potea spontaneamente declinare in questo periodo di tempo, per essere terminato frattanto il processo progressivo della flogosi. Certo è che nè nel tifo, nè nella tisi polmonare, nè nel reumatismo, nè nella erisipela acuta la digitale giova realmente contro il processo febbrile; e se pure in certe circostanze la credo indicata anche in queste malattie febbrili, espongo le mie vedute in proposito nel § seguente.

Che, del resto, *la febbre*, se diminuisce per la digitale, *diminuisce in verità solo per l'avvelenamento generale* e la risultante *depressione del ricambio materiale:* ciò emerge ad evidenza anche dalle grandi dosi che in proposito si usano da TRAUBE e dagli altri sostenitori dell'azione antifebbrile ed antiflogistica della digitalè: tanto è vero che le dosi impiegate da TRAUBE nella pneumonite arrivavano davvero a diminuire la tensione delle arterie e sovente producevano, com' egli stesso confessa, vomito e collasso per questo. È possibile che quelle dosi prese da uomo sano non avrebbero forse così presto fatta diminuire la pressione nelle arterie e prodotto il collasso; ma bisogna appunto censiderare che il cuore di un pneumonitico, già indebolito dalla febbre gagliarda, ha certamente bisogno di meno grandi dosi di digïtale, per indebolirsi ancora maggiormente.

L'*azione antiflogistica* si basava pure sulla falsa idea, che la digitale diminuisca la pressione sanguigna nelle arterie. Cioè nelle infiammazioni alquanto acute vi ha iperemia e stasi nella rete capillare, ed in siffatte condizioni la pressione cresce, come già VOLKMANN dimostrò, nei vasi afferenti e diminuisce in quelli deferenti, e la stasi flogistica in un distretto capillare produce quindi necessariamente anche un aumento della pressione nei capillari vicini; dai quali fatti risulterebbe nei casi di flogosi una maggiore dilatazione dei capillari ed un aumento della trasudazione sierosa che accompagna in forma di edema attivo e collaterale il vero processo essudativo della flogosi, non che un facilitamento delle emorragie che spesso accompagnano i processi flogistici. Siccome altre volte alla digitale si attribuiva la facoltà di diminuire la pressione sanguigna nelle arterie e di rallentare la corrente del sangue, si sperava con giusta logica, che essa dovesse diminuire ugualmente la pressione ne' vasi afferenti dell'organo infiammato, e quindi diminuire la trasudazione non solo, ma anche la essudazione e le facili emorragie; ma diminuendo la essudazione, si diminuisce anche il disturbo funzionale dell'organo, scema la tendenza alla produzione di essudati purulenti, all'emigrazione di leucociti dal sangue, e si minora il pericolo degli edemi collaterali, che sono specialmente minacciosi nella pneumonite. La digitale dovea, dunque, servire *invece del salasso*, e surrogarlo allo scopo di diminuire la pressione laterale, in ispecie là dove la diluzione idremica del sangue fosse per sè così considerevole da controindicare il salasso, e dove la flogosi, in ispecie la pneumonite, non fosse eccessivamente acuta e rapida, da far comparire sempre preferibile la flebotomia. Ma tutta la logica del mondo non conduce ad alcun pratico risultato, se le premesse son false, come lo erano in questo caso. Si vede bene che quella teorica deduzione si adattava solo a quelle teorie meccaniche della flogosi, che ritenevano come essenza del processo la essudazione prodotta per la forza attiva della cresciuta *vis a tergo* del cuore. Ed è incomprensibile, come POSNER abbia potuto cadere nella contradizione di ammettere da un canto per la digitale un aumento della pressione laterale di sangue, e di indicare poi la digitale nelle flogosi, perchè « la diminuzione della pressione laterale nei vasi e l'abbassamento della fre-

quenza impedisse un progredire della infiammazione, e diminuisse la tendenza ad ulteriori essudazioni » Ma, ben considerando, la cosa non stava nemmeno colla teoria dell'essudazione per accresciuta *vis a tergo* del cuore, perchè non si saprebbe comprendere come dovesse diminuire la velocità della corrente sanguigna in generale! Oltre le contradizioni che Lenz fece in proposito alle ipotesi di Traube, vi sono le osservazioni cliniche di moltissimi osservatori, fra cui basta citare Jakschs *sen.*, Wunderlich, Thomas ed altri uomini ugualmente sobrii ed eminentemente pratici, che fecero poco sperare dalla digitale. Il più semplice medico che sappia coll'esame fisico seguire i progressi, per esempio di una pneumonite, avrà trovato le mille volte, che non ostante la digitale il processo flogistico della pneumonite invade nuovi territorii polmonari, come non ostante la digitale si vede ad occhio nudo progredire la erisipela ed estendersi sempre a nuove porzioni della pelle.

Un fatto importante ed interessante è *la latenza di azione della digitale*, a cui Thomas rivolse l'attenzione nelle malattie febbrili, e la quale risulta dall'*azione cumulativa* della digitalina. Avviene, cioè, che un individuo che si trova sotto l'influenza della digitale, ed ha abbassato il polso, presenta per una causa perturbatrice qualunque un rapido incremento della frequenza di polso, ma cessata l'influenza perturbatrice, per esempio un'emozione morale, una nuova causa pirogena, ecc., il polso ritorna qual era prima, per la potenza tuttavia latente, indebolita e momentaneamente sopraffatta, ma non cessata, della digitale.

§ 671. — Parte clinica.

La digitale e la digitalina si prescrivono in terapia con vantaggio incontrastabile nelle seguenti condizioni patologiche:

1.° Nelle *malattie organiche del cuore*, tanto nelle *insufficienze valvolari, quanto e specialmente nelle stenosi degli ostii cardiaci*, allorquando vi ha sproporzione tra l'ostacolo da vincere e la forza del muscolo cardiaco stancato dall'eccessivo lavoro, ed allorquando per questa ragione le *contrazioui del cuore sono molto frequenti e più o meno irregolari* e dànno un polso debole. Questa credo sia la indicazione generale più precisamente espressa della digitale nelle malattie strumentali croniche del cuore. Dovunque si tratti di rendere *completa la contrazione de' ventricoli* e completo il loro vuotamento nella sistole, e di prolungare la pausa diastolica, onde il muscolo del cuore abbia un po' di relativo riposo e quindi si rimetta dalla stanchezza che gli ha recata l'azione tumultuaria, la digitale riesce utilissima, e talvolta pare miracoloso il suo pronto giovamento. Si noti, però, bene, che per il solo fatto di diminuire la frequenza delle contrazioni cardiache e di renderle piu regolari, moltissime volte la digitale riesce vantaggiosa anche in casi, in cui la sistole cardiaca è piuttosto energica e quindi dà un polso forte (purchè non si tratti di concitamento propriamente nervoso del cuore, giacchè anche un cuore, affetto di vizio organico, può soffrire, e frequen-

temente soffre, irregolarità di innervazione e quindi contemporaneo cardiopalmo nervoso, nel quale la digitale è sempre controindicata); in questi casi, cioè, la eccessiva frequenza finisce di compromettere l'effetto di forza del cuore, il sangue si accumula nelle vene, perchè le rapide contrazioni non permettono che il cuore si riempia completamente, e quindi manca il sangue nelle arterie. Altre volte il polso delle arterie periferiche è relativamente abbastanza forte, mentre l'azione del cuore è debole; ed allora la forza del polso si può dire apparente, perchè dipende solo dall'ostacolo che l'onda avanzante del sangue incontra nei capillari eccessivamente riempiti, e che accresce la tensione e pressione nelle arterie: anche in questi casi la digitale è razionalmente indicata.

Da coloro che credono che la digitale diminuisca la pressione sanguigna nelle arterie ed indebolisca la forza sistolica del cuore, le indicazioni della medesima si insegnano proprio opposte a quelle che noi oggi ammettiamo, perchè coloro vogliono con essa combattere l'accresciuta energia delle contrazioni cardiache. Come CANSTATT la raccomandava nella ipertrofia vera del cuore e nell'insufficienza delle valvole semilunari, mentre la sconsigliava premurosamente nella dilatazione del cuore, nella stenosi delle valvole semilunari e della bicuspidale, nelle degenerazioni del muscolo cardiaco in generale: così anche WUNDERLICH molte volte ordinò la digitale là dove voleva evitare il salasso, o la somministrò dopo il medesimo, se esso non ha abbassato abbastanza l'energia del cuore; e d'altro lato egli temeva che la digitale infievolendo maggiormente la già debole azione cardiaca, potesse dar luogo a conseguenze funeste (benchè, del resto, egli stesso accordasse di essersene giovato talvolta in casi con polso debole, piccolo e frequente). E anche BAMBERGER scriveva che la digitale è controindicata non solo nella debolezza anormale dei movimenti cardiaci, ma ancora in quei casi di azione molto energica del cuore, dove la molta forza è necessaria per vincere un ostacolo; e ciò perchè anch'egli ritiene la digitale per debilitante la sistolica forza dei cuore. Così anche LEBERT condannava la digitale in tutti i casi in cui la sistole cardiaca è indebolita, e DUCHEK riteneva per condizione della indicazione della digitale una straordinaria forza della sistole cardiaca. Similmente OPPOLZER diceva la digitale indicata, se l'azione del cuore è concitata « con polso frequente ed in pari tempo *forte*, benchè irregolare », e la dichiara controindicata se il polso è frequente, ma debole (fuorchè là dove la piccolezza e debolezza del polso non dipendesse da debolezza del cuore e dalla grande frequenza delle sue contrazioni, ma solo dalla risultantene scarsa quantità di sangue entrante nell'aorta non ostante il cuore battesse con gran forza), e se vi hanno i sintomi di stasi capillare alla periferia o di soverchia replezione delle vene giugulari: in generale sarebbe controindicata in ogni stenosi di ostio, perchè in questi casi si correrebbe il rischio di produrre la paralisi del cuore. Anche FRIEDREICH voleva con la digitale abbattere la eccessiva frequenza e forza delle contrazioni cardiache, e la trova controindicata, dove vi hanno fenomeni di debolezza del cuore, polsi soppressibili, ecc. Secondo TRAUBE, la digitale sarebbe *indicata* solo ne' *vizii cardiaci compensati*, allorquando

l'azione cardiaca è troppo eccitata, il polso frequente ed intermittente, con esagerato battito della punta cardiaca e con notevole dispnea, e ne perturbamenti *della compensazione*, allorquando la tensione delle arterie è troppo diminuita, perchè allora la digitale, accrescendo questa, diminuisce ed abolisce le idropisie nascenti od esistenti, e diminuendo la frequenza delle contrazioni cardiache favorisce la nutrizione del miocardio, che riceve il suo materiale nutritizio specialmente durante la diastole. Sarebbe, invece, *inutile e perfino dannosa* la digitale nei *vizii valvolari recenti*, dove l'ipertrofia compensante è appena nascente, non che in quei vizii sviluppati, che sono perfettamente compensati e permettono agli ammalati di sentirsi bene. *Controindicata* sarebbe, secondo TRAUBE, la digitale ne' casi di eccessiva tensione delle arterie, dove un aumento della pressione sanguigna potrebbe favorire le emorragie. Fra i nostri, MAGGIORANI parteggiava anch'egli per la azione debilitante il cuore della digitale, e volle comprovarla coll'osservazione di aver avuto vantaggio dalla medesima nell'insufficienza delle semilunari, dove la testa dell'esploratore era sollevata dall'impulso cardiaco e il cervello minacciato dalla spinta del sangue; e disse di averne veduto moderarsi l'urto sistolico, rendersi il polso men teso e vibrante ed alleggerirsi il capo; osservazione giustissima in sè, ma che permette anche una diversa spiegazione. Se poi BURRESI scriveva che « in alcuni casi di ipertrofia cardiaca congiunta a vizii degli orificii o delle valvole, la digitale produce rallentamento ed *indebolimento* dell'azione del cuore, e contemporaneo notevole *rialzamento* dei polsi », io potrei notare che l'azione cardiaca poteva essere bensì tumultuaria ed apparentemente energica, ma poteva non bastare, per la frequenza eccessiva, a vuotare completamente i ventricoli, onde i polsi erano deboli e la tensione arteriosa diminuita; e se la digitale calmò il tumulto del cuore, *rialzando i polsi*, non poteva realmente indebolire l'effetto delle contrazioni cardiache, ma doveva ingrandire l'effetto sistolico, accrescere la tensione delle arterie, aumentare la grandezza e forza della corrente sanguigna: come che sia, egli, però, si schierava fra i partigiani dell'azione debilitante il cuore della digitale, giacchè la diceva indicata « nei casi di sola ipertrofia di cuore accompagnata da frequenti e forti battiti ». Molti altri ordinavano la digitale alternandola con acido cianidrico, e davano con ciò un'espressione pratica (poco favorevole ai loro infermi) alla loro convinzione teorica, che la digitale indebolisca assolutamente l'azione cardiaca.

JAKSCH *sen.*, all'incontro, TOMMASI ed *io stesso* abbiamo sostenuto da molto tempo, che la digitale, perchè diminuisce la frequenza, accresce per conseguenza la *vis a tergo*, la forza sistolica del cuore, rende possibile il più completo vuotamento dei ventricoli e quindi toglie anche le stasi periferiche e rende il polso più forte. Più o meno lo stesso venne pure affermato da MURRAY che la disse più indicata, dove fosse più debole il cuore, non che da FULLER e da BEAN. Ultimamente NIEMEYER, « dopo essersi emancipato dalla vecchia teoria di TRAUBE », pervenne mediante belle indagini cliniche, riportate da REICH, alla conclusione, che la digitale rinforza la sistole del cuore, e che quindi è indicata proprio

in tutte quelle malattie del cuore, in cui la si credeva finora e da molti ancora la si crede controindicata. Anche De Martini, Cardarelli ed altri medici napoletani ordinano in queste condizioni la digitale. Al medesimo modo di intenderne la indicazione, si avvicinavano, del resto, lo stesso Skoda che la consigliava in tutti i vizii organici del cuore senza flogosi con movimenti irregolari, e Dusch che, senza entrare a precisare le indicazioni della digitale nelle cardiopatie, la diceva semplicemente richiesta dovunque sia necessario regolare la circolazione.

Io stesso ho sempre adoprato, ed adopro tuttavia con massimo vantaggio la digitale in tutti i casi di debole azione cardiaca con idrope e cianosi e con polsi frequenti, irregolari e deboli; e quanto alla specificazione delle sue indicazioni, mi accordo completamente con Niemeyer nell'ammetterla nella dilatazione del cuore, nella ipertrofia spuria, nelle lievi degenerazioni del miocardio ed in tutti i vizii delle valvole e degli orificii del cuore, quando la contrazione cardiaca è *frequente, debole ed irregolare;* e credo, contrariamente a moltissimi altri, la digitale in ispecie utile nelle *stenosi degli orificii,* dove il prolungamento della diastole per la digitale rende possibile il migliore riempimento del ventricolo, ed il prolungamento e rinforzamento sistolico facilita la spinta del sangue dal cuore nell'aorta. M'accordo poi con Traube nel riconoscere, che la digitale non è assolutamente controindicata dall'insufficienza delle valvole aortiche, nè dalla adiposi del cuore. Insisto, però, moltissimo sulla regola di continuare la digitale solo, finchè i polsi sono frequenti, e di sospenderla subito dopo che la frequenza loro è divenuta normale od è discesa sotto la norma: perciò la ordino sempre *quando e finchè* vi ha frequenza di cuore.

Nell'insufficienza anatomica della tricuspidale come nella stenosi dell'orificio atrio-ventricolare destro, la digitale non giova, nè può giovare, se si considera la lontananza del ventricolo sinistro dal cuore destro e l'interposizione (nel senso della corrente sanguigna) fra l'uno e l'altro della grandissima rete capillare periferica. L'ateromasia diffusa delle arterie non permette nemmeno alla digitale di esplicare tutta la sua azione e di ottenere tutti i suoi effetti, ma non è esatto, che essa sia controindicata, come vorrebbe Fothergill, dall'ateromasia delle grandi arterie, e dalla stenosi aortica, salvo i casi, del resto frequenti, nei quali si trova contemporaneamente troppo avanzata la denutrizione del muscolo cardiaco, o la sua degenerazione adiposa, il suo marasmo.

Debbo, però, d'altro canto, riconoscere nella digitale la azione deprimente e paralizzante, se si tratta di eccessiva debolezza del cuore da troppo grande esaurimento funzionale e nutritizio, od anche da degenerazione adiposa o marantica del muscolo, con polso debolissimo ed in pari tempo tardo, vale a dire se veramente minaccia la paralisi del cuore — non che in quei casi in cui vi ha eccessiva debolezza ed esaurimento del sistema nervoso in generale, per cui la debolezza del cuore è grandissima ed i polsi sono fors'ancora frequenti, ma filiformi o non più distinguibili, e si ha motivo di sospettare la minacciante paralisi dei centri nervosi, cervello e midollo oblungato: in questi casi la digitale è certamente controindi-

cata, mentre sarà indicato il vino e l'etere solforico, e finchè la degenerazione del cuore non è avanzata, finchè le fibre degenerate od ipotrofiche sono compensate da un corrispondente sviluppo di altre fibre ipertrofiche, anche lo strofanto (vedi il § 682). Non si dimentichi mai, che in dosi alquanto maggiori *la digitale paralizza il muscolo del cuore* (§ 670), e quindi là dove il miocardio si trova già in condizioni che costituiscono il pericolo della sua paralisi, dove esso non offre più un numero sufficiente di elementi attivi, da cui sperare un possibile rinforzamento della sua azione, è evidente che la digitale non può che accelerare anche in dosi medicamentose la completa paralisi del cuore: come la dovrà accelerare anche in tutti i casi di invincibile acinesi del nervo vago, dove un eccitamento di questo e, dunque, un incremento della influenza nervosa moderatrice, è a priori impossibile.

Da tutto ciò che abbiamo detto intorno alle indicazioni della digitale nelle cardiopatie, risulta, che noi riconosciamo le sue dosi terapeutiche (modiche) come capaci di *rinforzare l'effetto* delle contrazioni cardiache; e diciamo appositamente l'*effetto* delle medesime, perchè non vogliamo essere male intesi in proposito, come fummo tante volte a giudicare da alcune citazioni di cui ci si volle onorare. Noi, dunque, non possiamo concedere alla digitale quell'effetto assolutamente deprimente, che molti le accordano. Ma non bisogna cadere nemmeno nell'altro eccesso di considerare la digitale come un vero *eccitante del cuore*. Noi stessi abbiamo dichiarato che nelle dosi maggiori essa paralizza il muscolo del cuore; noi stessi abbiamo detto che il suo effetto cardiocinetico è dovuto solo a *certe dosi* e solo alla sua influenza dapprima eccitante sul nervo vago ed anche sul muscolo cardiaco; ma questa è un'irritazione che precede la paralisi, la quale avviene, se la dose è troppo grande o troppo a lungo continuata, un'irritazione che può mancare anche del tutto se l'individuo nel caso concreto ha un cuore incapace di ulteriormente rinforzare le sue contrazioni, o se ha un'idiosincrasia particolare contro la digitale. *La digitale è sempre un narcotico*, benchè in *determinate condizioni* possa per la irritazione del nervo vago e del miocardio stesso aver transitoriamente l'effetto d'un *eccitante specifico del cuore*. L'*effetto* ultimo della digitale ben data può riguardo al cuore riuscire *eccitante* per la sua prevalente influenza sul *vago;* ma l'*azione* della digitale, quando riesce a prevalere sul *muscolo* del cuore, è, non ostante che all'inizio ecciti anche il miocardio, pur sempre presto *deprimente*.

L'indicazione della digitale, dunque, non si può generalizzare, ma si deve fissare in ogni caso concreto sui fatti che offre la circolazione: non il tale o tal altro vizio di cuore richiede l'uso della digitale; *in tutti i vizii cardiaci* la digitale può trovare la sua indicazione e la sua controindicazione, a seconda delle condizioni in cui si trova la circolazione nel caso individuale. Non si può, dunque, affatto approvare, che ad un infermo che con un vizio di cuore viene a consultare il medico, si ordini semplicemente, perchè è ammalato di cuore, la digitale. Quanto prezioso rimedio è la digitale ne' momenti critici del cardiopatico, tanto pericoloso veleno gli riesce allorquando non è seriamente richiesta. D'altro canto, neppure negli

aneurismi dell'aorta, che in generale *controindicano* l'uso della digitale, questa è da proscriversi assolutamente; restando sempre controindicata dall'aneurisma come tale per l'accresciuta pressione nelle arterie, pure diventa necessaria, se il cuore indebolisce troppo e se perciò la circolazione minaccia di arrestarsi: in tali casi io stesso ho sempre ordinato per qualche giorno la digitale per riordinare i movimenti del cuore e non me ne sono mai trovato pentito. Anche nella pericardite ed endocardite acuta non do volentieri la digitale, ed anzi ve la affermo piuttosto controindicata, se il muscolo cardiaco è troppo indebolito ed incapace di rinforzarsi, perchè infiammato anch'esso od imbevuto di siero per edema collaterale: ma vi ricorro ogni qualvolta l'azione del cuore è troppo irregolare e sopratutto troppo frequente per semplice indebolimento del vago o de' ganglii moderatori del cuore. Così pure nel vero cardiopalmo nervoso la digitale è più nociva che utile, al pari di tutti i narcotici. — Da quanto, però, abbiamo detto nella parte fisiologica, risulta pure chiaro, che chi non vuole dalla digitale l'effetto rinforzante la sistole, ma quello debilitante, non ha da far altro, che darne dosi molto grandi e molto spesso ripetute: allora certamente arriverà ad indebolire il cuore, ed in questo modo la digitale davvero potrebbe servire per tutte le indicazioni, se praticamente si dessero dei vizii cardiaci, dove tutto il male e tutto il pericolo dipendessero veramente dalla troppa forza di un cuore, che *deve* spiegare più energia quando ha da combattere ostacoli straordinarii, e se la sua funzione, e quindi la vita, ha da continuare. Ma è evidente che questa indicazione non si può dare in pratica, se non in qualche caso raro di eccessivo eccitamento del cuore. Nelle malattie acute del cuore, nell'endocardite, miocardite e pericardite, talvolta la digitale non riesce assolutamente a minorare la frequenza di polso, come io vidi in più casi ed ultimamente ancora in uno della mia clinica con 160-200 polsi aritmici al minuto: sembra che in questi casi i ganglii moderatori del cuore siano paralizzati dal processo flogistico, onde la digitale non può spiegare influenza su essi.

La digitale, del resto, *non è*, come taluni dicono, nelle malattie cardiache *un semplice palliativo*, ma *è veramente un mezzo terapeutico eccellente* ed anche un vero *profilattico* e *conservativo*. In moltissimi casi in cui la cardiopatia non è troppo avanzata, o, per dir meglio, in cui la compensazione per ipertrofia è ancora possibile, la digitale riordinando l'azione del cuore, non solo diminuisce od abolisce le sofferenze dell'ammalato, ma rende possibile che si dissipino le tristi conseguenze della stasi, l'idropisia, ecc. , le quali possono secondariamente minacciare la vita, ed oltreciò, che si ristabilisca la circolazione per mezzo della compensazione: ed un vizio compensato, è relativamente guarito. Ma la digitale, coll'abolire la stasi, diminuisce anche il compito accresciuto del cuore, togliendone gli ostacoli periferici, e così facilitando l'azione, rendendola meno frequente e meno faticosa, favorisce direttamente la *vera ipertrofia compensante*, e calmando il cuore (assieme al riposo) allontana il pericolo del passaggio dell'ipertrofia vera in *spuria*, vale a dire il pericolo della degenerazione del ventricolo compensante. E tutti que-

sti beneficii non si possono di certo dire effetti semplicemente palliativi, fuorchè si volesse pretendere dalla terapia interna di rifare valvole distrutte, o di allargare orificii ristretti.

Debbo notare infine che per Legroux e gli altri sostenitori della prevalente influenza della digitale sul simpatico e quindi sulle fibre vasomotorie, la indicazione di questo rimedio è data semplicemente dalla stasi periferica che accompagna le malattie del cuore, e contro la quale essa gioverebbe, combattendola direttamente per la contrazione de' vasi periferici, nel quale modo alleggerirebbe il lavoro del cuore e quindi rimetterebbe in calma, ordine e forza anche le contrazioni cardiache.

2.° In tutte quelle *idropisie di origine meccanica* che risultano da *stasi o rigurgito del sangue per insufficienza delle valvole o per stenosi degli orificii del cuore*, insomma per disturbata funzione della pompa cardiaca. Qui la digitale spiega un'eminente azione idragoga, accrescendo da una parte il riassorbimento del siero trasudato, ed aumentando dall'altra la diuresi, nel modo da noi sopra indicato (Vedi il § 670). La digitale sarà utile contro tutte le idropisie possibili che siano nate e sostenute da quelle condizioni meccaniche, semprechè essa possa riuscire a riordinare la funzione cardiaca; l'idrope anasarca delle estremità, l'idrotorace, l'idropericardio e l'idrorrea polmonare se ne avvantaggeranno ugualmente. Quanto all'ascite peritoneale, quella che nelle cardiopatie è fenomeno parziale dell'idropisia generale, si assorbe completamente anch'essa per mezzo della digitale, ristabilendo questa la circolazione epatica inceppata per il rigurgito nella cava ascendente, ed agendo quindi per le stesse ragioni, per cui dissipa la stasi nella periferia del corpo e promuove l'assorbimento dell'idrope delle altre parti. Ma può guarirne anche quell'ascite peritoneale, che non accompagnata da altro spandimento idropico, si trova in rari casi dipendente da malattia di cuore, in quanto che risulta da una notevole stasi (o come io la soglio chiamare ipostasi) del fegato e quindi della vena porta ne' casi di avanzato fegato variegato, dove la stasi già abitualmente grandissima nel fegato viene straordinariamente accresciuta per un nuovo aumento ne' disturbi della circolazione.

All'incontro, come s'intende da sè, le idropisie dipendenti da malattie polmonari o renali, non che da idremia eccessiva non cederanno affatto alla digitale, od al più miglioreranno quel poco che può corrispondere alla diminuzione del contemporaneo torpore del muscolo cardiaco od all'abolizione di qualche transitoria insufficienza per rilasciamento de' muscoli papillari o per eccessiva dilatazione del ventricolo: insufficienza e debolezza cardiaca, che possono continuare, finchè è eccessiva la frequenza delle contrazioni e quindi incompleta la contrazione medesima. Ciò vale in ispecie per l'idropisia che accompagna la nefrite diffusa cronica e più ancora per quella della nefrite acuta, perchè qui sovente buona parte dell'idropisia dipende dall' indebolimento del miocardio imbevuto di siero, come più tardi può dipendere dalla degenerazione del muscolo cardiaco che si sviluppa sulla base dell'ipertrofia. Solo in questo modo credo deb-

bansi intendere i felici risultati ottenuti da LEMAISTRE colla digitalina nell'albuminuria da nefrite diffusa cronica, che di rado si trova senza complicazione di malattia cardiaca precedente o susseguita; a questa floscezza del muscolo cardiaco si riferiscono pure le asserzioni di MURRAY, WITHERING, DARWIN e BAYLE, che la digitale giova in tutte le idropisie, eccetto solo le saccate.... e ci fa meraviglia soltanto, che, secondo BAYLE, dovrebbe convenire più nelle idropisie senza cardiopatia; probabilmente, però, voleva dire senza cardiopatia così grave, da rendere ogni compensazione impossibile, come là dove il miocardio è degenerato. S' intende che anche in queste diverse idropisie dipendenti od almeno accresciute, e dopo sviluppate una volta, sostenute e continuate dalla debolezza del muscolo cardiaco imbevuto di siero, la digitale è veramente indicata, e promette giovamento, nei casi, in cui v'ha frequenza dei polsi con incompleto vuotamento dei ventricoli. — È naturale, infine, che tutte le idropisie dipendenti da afidrosi (idropisie essudative), come quella di un cistovario o come l'ascite peritoneale da carcinoma e tubercolosi del peritoneo, ecc., non che quelle risultanti da idriasi per stasi locale, come l'edema per flebotrombosi o l'ascite per malattie del fegato ed impermeabilità della vena porta, non possono assolutamente e menomamente migliorare per la digitale. Si comprende, quindi, che LANGE non ha avuto dalla digitalina i desiderati effetti nelle idropisie, perchè la impiegò nei casi di diversa origine.

3.° Nelle *emorragie* di varii organi, ma in ispecie dei *polmoni*. Bisogna concedere, che qualche volta anche un'emorragia, e sopratutto un'emottisi, possa arrestarsi, od almeno abbreviarsi per mezzo della digitale, ma considerando il modo d'azione di questa, riesce pur chiaro che tale giovamento si potrà aspettare esclusivamente in quei casi piuttosto rari, in cui la rottura del vaso e la continuazione dell'emottisi dipende da stasi polmonare per imbarazzata circolazione. Nelle *malattie cardiache*, in ispecie nelle *stenosi degli orificii sinistri* e nella *insufficienza della mitrale*, parte l'arresto del sangue sopra l'ostio ristretto, parte il diretto rigurgito del sangue verso le reti capillari del polmone, produce un tale accumulo di sangue in queste con tanta dilatazione e tanto aumento di pressione intravascolare, che la rottura delle pareti avviene facilmente, che si forma rapidamente un *infarto emorragico del polmone*, e che il sangue necessariamente continua a sgorgare per molto tempo. In questi casi, ma solo in questi, la digitale riordinando i movimenti del cuore, prolungando la sistole e la diastole, rendendo il vuotamento ed il riempimento dei ventricoli più completo, può arrivare a diminuire l'accumulo del sangue e la pressione nei capillari del polmone, ed a favorire così la formazione di un trombo solido. In questo senso la digitale, sempre, però, unita ad altri emostatici (in ispecie acido gallico od acetato di piombo, ed olio essenziale di trementina, meno bene segale cornuta) ed a narcotici che diminuiscano lo stimolo della tosse (come oppiati), può riuscire efficacissima nella *emottisi da infarto polmonare per vizii del cuore*, appunto se l'azione di questo è irregolare e frequente, e se i polsi quindi sono deboli o soppressi.

All'incontro, in altre emorragie, e quasi direi in tutte quelle che hanno altra patogenesi e non sono accompagnate da frequente e debole azione del cuore, la digitale è addirittura controindicata, in ispecie se si tratta di un'emorragia di arterie, per es. nel *cervello*, ecc., perchè accrescendo la pressione sanguigna nelle arterie, non potrebbe che impedire la formazione del trombo e favorire l'uscita del sangue, e perfino distaccare trombi già formati. Ciò vale in ispecie anche per le frequenti *pneumorragie de' tisici*, dove DICKINSON e SCHROFF commendano la digitale ingiustamente, e se io nondimeno uso in pratica la digitale talvolta anche in questi casi (semprechè l'emottisi continui per più giorni, onde la tarda azione della digitale possa trovare il tempo di farsi valere), ne trovo la indicazione solo là, dove per l'influenza nervosa dell'ammalato o per la perdita sanguigna medesima o per il cresciuto ostacolo nella circolazione minore le forze del cuore perdono il loro equilibrio e le contrazioni si fanno smisuratamente frequenti, col che perdono molto in forza, da favorire la stasi nel polmone. — Si è poi vantata la digitale (in infusione nell'enorme dose di 15-20 grm. al giorno) utilissima da DICKINSON nella *metrorragia* e *menorragia*, dove agirebbe eccitando la contrazione delle pareti uterine, per la qual causa DICKINSON la avrebbe trovata di grande vantaggio anche *nel parto* ritardato con debolezza delle doglie e *dopo il parto* per la pronta espulsione della placenta. Noi, facendo astrazione dalle dosi enormi che si credettero in proposito richieste, non possiamo al pari di DICKINSON ritenere la digitale come un surrogato della segale cornuta, e ciò semplicemente perchè la digitale agisce *troppo tardi* per poter realmente giovare là dove si richiede un giovamento pronto. Del resto, non ne aspettiamo gran cosa neppure nella metrorragia, semplice, benchè qui anche TROUSSEAU, LEE, MACNAUGHTON JONES, LASÈGUE e NEUMANN se ne fossero serviti con preteso vantaggio.

4.° Nella *ninfomania*, nella *satiriasi* e nelle *polluzioni*, e specialmente nell'*iperestesia sessuale* de' masturbatori con o senza *spermatorrea*, nelle quali contingenze *io stesso* ebbi sorprendenti e quasi sicuri effetti dalla digitale in parecchi casi ribelli ad ogni altra cura, così che ora preferisco la digitale (ed il conio) per scopo antafrodisiaco alla canfora, all'oppio, al luppolo, al bromuro di potassio ed agli altri rimedii in proposito vantati. Si preconizza la digitale anche nelle *erezioni dolorose* degli ammalati di gonorrea, ne' quali casi BRUGHMANS, CORVISART, CLARUS, LAROCHE, LALLEMAND, e BÉRENGER-FERAND ne ebbero ottimi effetti; anzi, secondo BÉRENGER-FERAND la digitale gioverebbe anche contro la gonorrea stessa, ciò che, però, non è assolutamente vero. NEUMANN la raccomanda ancora nelle *minacce di aborto* per emozioni morali, spavento, ecc., eretismo del cuore (?), ecc.

Meno vantaggio, all'incontro, recano la digitale ed i suoi preparati:

5.° Nelle *neurosi del cuore:* come nel *cardiopalmo nervoso*, nel quale la digitale è d'ordinario per lo meno inutile, salvo il caso di contemporanea affezione degli orificii, nella *tachicardia*, nella quale è ugualmente inattiva, nel così detto *asma cardiaco*, o specialmente nella forma

da me descritta dell'asma *lipocardiaco*, nel quale può essere addirittura dannosa, e nell'*angina di petto* o *stenocardia*, nella quale io la trovai pure sovente nociva, benchè FOTHERGILL ve l'avesse trovata utile.

6.° Come mezzo *antipiretico* ed *antiflogistico*. Su questa pretesa azione della digitale abbiamo parlato in generale già nel § 670: qui entriamo ora ne' particolari clinici.

a. Come *antifebbrile* la digitale fu vantata contro tutte le febbri, di qualunque origine e carattere fossero, per diminuire la temperatura e frequenza di polso, ed oggi ancora non manca chi la crede un antifebbrile specifico. Anche JOSEPH FRANK usò le foglie per moderare l'eccitamento vascolare nelle febbri, e BOUILLAUD fece in proposito uguale vanto della digitalina. Ma abbiamo già detto che (prescindendo dalla quistione, se sia veramente utile di combattere la febbre come tale, generalmente, e misconoscendo la sua importanza ed il suo significato come reazione dell'organismo contro l'agente invasore patogeno) nelle febbri veramente gagliarde, dove il rimedio sarebbe più necessario e dove più si desidererebbe la diminuzione del calore e della frequenza dei polsi, la digitale non spiega questi effetti, fuorchè quando la si dà in tanta dose, da cominciarne fenomeni d'avvelenamento. Ma queste dosi grandi o troppo spesso ripetute sono nelle malattie con forte febbre precisamente più pericolose, che in altri casi, perchè più facilmente possono recare un minaccioso collasso dell'ammalato, ed anche CLARUS che sperimentò spesso la digitale, la sconsigliava appunto nelle febbri gagliarde, perchè, oltre di non aver nemmeno sempre quell'effetto voluto, sarebbe qui direttamente pericolosa e quindi controindicata, in ispecie quando avessero luogo considerevoli fenomeni cerebrali.

Non ostante queste giuste osservazioni di CLARUS, la digitale si è voluta per forza preconizzare appunto nelle *febbri da infezione*, dove il pericolo della paralisi cardiaca ed il collasso generale è evidentemente maggiore che in ogni altra febbre. Così CLUTTERBUCK, FERBER, BUY e HUNKEL vantano la digitale specialmente nell'*ileotifo* e *dermotifo* come un prezioso mezzo di abbassare la temperatura e la frequenza di polso dei tifosi.

Gli studii più importanti sull'uso della digitale nell'ileotifo, sono quelli di WUNDERLICH. Questi precisò l'indicazione della digitale per il secondo settenario nei casi, in cui la temperatura della sera si spinge a 42°,5 C. e la frequenza di polso a 120 battute ed in cui le remissioni mattutine sono poco pronunciate; sarebbe sempre controindicata a malattia più avanzata. Secondo WUNDERLICH, la digitale nell'ileotifo abbassa la temperatura subito nel primo giorno, e sempre prima di diminuire la frequenza di polso, la durata dell'abbassamento della temperatura non oltrepassa che di un giorno la continuazione del rimedio ed il suo maximum è di 1 $^1/_2$ gradi per le ore della sera; anche ricrescendo, il calore non raggiunge il suo grado di prima. La diminuzione della frequenza di polso non si osserva prima del secondo o terzo giorno del suo uso, e l'effetto maggiore è la sua diminuzione fino alla norma od un po' sotto la medesima, e coincide col maximum dell'abbassamento della temperatura; questo effetto maggiore si ha dopo già sospeso il rimedio.

Thomas, analizzando i possibili vantaggi della digitale nell'ileotifo, trovò che questi veramente non consistono nè nell'abbassamento (sempre inconsiderevole) della temperatura, nè nella diminuzione del consumo, nè del dimagramento, nè del peso (che io trovai diminuire più dopo la defervescenza, nella convalescenza, probabilmente per la maggior perdita di acqua ed altre sostanze escrementizie, coi sudori e colle orine), nè dei fenomeni funzionali per parte del cervello ed intestino, nè della durata del tifo: l'unica cosa che si potè constatare meglio, era la diminuzione della frequenza del polso, che per sè non dice nulla, perchè anche la gran frequenza di polso, purchè non ecceda certi limiti, non esclude il decorso favorevole, ed una diminuzione artificiale della frequenza di polso non vale mai un tifo con naturale poca frequenza di cuore. Thomas conchiude che dal non nuocere la digitale nell'ileotifo coll'abbassare un pochino la temperatura e più la frequenza di polso, essa si debba ritenere utile, perchè non può esser indifferente, se uno ha alta la temperatura e la frequenza di polso per una settimana di più — ma è una magra conclusione e più che altro una concessione al suo maestro Wunderlich, i cui studii egli con pazienti e rigorosi sperimenti rifece, confermando in generale le sue conclusioni, ma facendo giustamente un giudizio ben differente sulla *pratica utilità* della digitale nel tifo.

Secondo Thomas stesso, la digitale è più tollerata ne' casi di breve durata ed in generale nelle malattie febbrili di rapido decorso, che nei casi di lunga durata, e questo s'intende per ciò, che ne' primi la digitale si darà per più breve tempo, e non si arriverà a darne molta, onde la sua azione, tarda tante volte, non comincia che dopo diminuita l'adinamia febbrile, e che oltreciò in essi l'adinamia del muscolo del cuore non si spinge ad un grado così elevato da venir minacciosamente accresciuta per un po' di digitale. Egli, però, non ne spera nulla di buono, e specialmente avverte, che in organismi deboli colti da tifo, essa è sempre pericolosa e quindi addirittura controindicata. Se poi Thomas dice che nell'agonia neuroparalitica, dove il polso è frequentissimo e debolissimo, la digitale non giova affatto, e che quindi non impedirà mai la morte, ha ragione: io aggiungerei, che in tali casi forse nuoce direttamente ed accelera la crisi letale. In ogni caso mi accordo con Thomas, se si pronuncia recisamente *contro* la digitale come mezzo *terapeutico* nel tifo.

Io pure sono in massima contrario all'uso della digitale nel tifo, trattisi di ileotifo o di dermotifo; e sono persuaso che essa è in generale un veleno molto pericoloso in questa malattia, e che sovente favorisce ed accelera il collasso delle forze e la paralisi del cuore. Dove il miocardio stesso è notevolmente degenerato, indebolito o paralizzato, così che non si presta più ad ubbidire al pneumogastrico, che cosa può giovare la digitale, la quale anche nel sano facilmente riesce di paralizzare il muscolo cardiaco, e la quale rinforza il cuore specialmente per il prevalente eccitamento del nervo vago? Notisi bene, che il polso ne' tifosi diventa spesso per la digitale da regolare e frequente che era, addirittura irregolare, e da ciò si può facilmente comprendere che la digitale deve favorire il collasso mortale ne' casi di grande debolezza del cuore

con minacciante paralisi, perchè dove non si può più agire sul pneumogastrico, sul sistema moderatore del cuore, la digitale, che non ostante l'iniziale eccitamento del miocardio, pur presto arriva a paralizzare il muscolo del cuore, è direttamente nociva. È ugualmente incontestabile, che la digitale non giova nemmeno contro la febbre molto gagliarda che minaccia d'esaurire le forze e che precede l'agonia: l'ammalato muore non ostante che si fosse riusciti a diminuire il polso e la temperatura, anzi forse per questo, che è conseguenza di un grave avvelenamento da digitale, muore ancor più presto, e coloro che assicurano di aver colla digitale salvato un ammalato cui la febbre elevata avrebbe esaurito, non ricordano che spesso nel tifo la diminuzione del polso e della temperatura, se continua la adinamia, lungi dal far sperare in bene, è appunto segno della paralisi del ricambio materiale foriera della morte, e che, d'altro canto, la tarda e lunga azione della digitale non permette di conchiudere con qualche sicurezza che la febbre non era per declinare spontaneamente: tanto più che è constatato, poter la febbre talvolta da gradi elevatissimi in breve tempo tornar alla norma, salvandosi l'infermo. I pericoli che reca con sè l'uso della digitale nel tifo, non sono tanto le emorragie che teme Ferber, e la trombosi del cuore destro che ha vista Gerhardt, quanto il collasso generale, osservato anche da Thomas, la paralisi del cuore, sopratutto dove il muscolo è già debole, e la facilità di ipostasi polmonari e di pneumoniti tifose, che vengono evidentemente favorite dalla digitale (la qual cosa fu già prevista da Thomas, ed è ben contraria all'opinione di coloro che colla digitale vorrebbero combattere le ipostasi!). E si noti che talvolta dosi molto minori di quelle che si credono necessarie per un effetto antifebbrile od antiflogistico, dosi molto di sotto a 5-6 grammi, e consumate non in uno, ma in due-tre giorni, possono mettere in serio pericolo la vita dell'infermo; non si dimentichi che la digitale possiede una azione eminentemente *cumulativa*, e che perciò in malattie febbrili di qualche durata, specialmente se di carattere astenico, essa può, anche continuata in *dosi piccole*, un giorno o l'altro avvelenare e produrre un collasso pericoloso.

Lo stesso che vale per la digitale nel tifo, vale per essa anche nelle *altre infezioni acute*. — Bouillaud la impiegò anche contro le *febbri intermittenti*, ma nè egli, nè Lange ne ottennero qui degli effetti notevoli.

Non più vantaggiosa è la digitale contro le *febbri flogistiche*, dove specialmente Traube, Niemeyer e molti altri ne aspettano grandi effetti. Chiunque a cui nel considerare la teoria della febbre di Traube, non è sfuggito il prezioso fatto che l'autore nel voler chiarire la *essenza* della febbre, si riduce ad una spiegazione ipotetica di singoli *sintomi* senza avvicinarsi neppure da lontano al largo e grande concetto della essenza e della prossima causa del processo piretico, capirà presto di quanto valore *pratico* possano essere le applicazioni *teoriche*, emananti da sì falsa base, che il detto professore volle fare della digitale appunto contro la febbre. Con quelle idee sull'essere del processo febbrile, un sintomo piretico combattuto colla digitale, doveva a lui necessariamente sembrare una vittoria riportata sulla febbre medesima. Prima di tutto

Traube, che in generale fece più studii sulle febbri flogistiche che su quelle infettive discrasiche, contradisse a Wunderlich riguardo al dettaglio dell'azione antipiretica della digitale, e sosteneva che l'abbassamento della temperrtura nella febbre sia sempre posteriore alla diminuzione della frequenza di polso, od al più contemporaneo, mai anteriore a questa. Thomas, però, corresse anche in questo le osservazioni di Traube, negando che la temperatura continui ad abbassarsi sempre come il polso: egli dimostrò, invece, che la medesima dopo caduta si rieleva di nuovo, benchè non soglia raggiungere più il grado di prima, probabilmente perchè la malattia intanto s'avvicinò spontaneamente alla defervescenza, stante la lenta e lunga e tarda azione della digitale. — Del resto, anche nelle febbri flogistiche gli effetti terapeutici della digitale sono semplicemente apparenti, e non reali: anche qui la medesima agisce solo avvelenando e quindi deprimendo il ricambio materiale in generale: ma è una depressione che non giova all'infermo seriamente. Noi non ne vedemmo mai nulla nella pneumonite usandola nella solita nostra piccola dose, e le grandi dosi di Traube le abbiamo dimostrate addirittura nocive. Noi che più sotto riparliamo dell'impiego della digitale nelle infiammazioni, non entriamo qui in dettaglio, perchè nelle febbri flogistiche non si può separare dall'azione antipiretica della digitale la considerazione della sua azione sul processo flogistico stesso.

Se, però, non divido le rosee speranze degli altri sulla azione antifebbrile della digitale nelle febbri flogistiche, pure faccio uso talvolta della digitale in quelle febbri meno gagliarde, che subentrano con mite esplicazione dell'aumento di temperatura e quindi con modico aumento del ricambio materiale e del consumo organico, ma le quali diventano tanto perniciose all'organismo umano, perchè durano continue per molto tempo o si ripetono immancabilmente per molte settimane. In questi casi non sono richieste dosi troppo grandi di digitale, e con altre parole, basta un leggero grado di incipiente avvelenamento per togliere di mezzo quell'aumento del calore, che favorendo maggiormente la combustione, accresce da parte sua il consumo organico, per combattere, insomma, quel *circólo vizioso delle manifestazioni vitali*, dove il processo febbrile consuntivo accresce la temperatura, la quale indipendentemente dal processo febbrile, di cui è effetto, diventa nuova causa di maggiore consumo organico e di maggiore depressione dei nervi. Solo con queste indicazioni e con queste speranze, cioè di diminuire l'esagerato consumo, io impiego qualche volta la digitale, con o senza chinina, al pari dell'antipirina, nella *febbriciattola dei tisici*, ma non mi lusingo di trovare in essa un vero e sicuro antipiretico: anzi, troppo spesso ho potuto constatare che anche qui la azione antipiretica della medesima è più desiderata che verificata. A me basta anche di ottenere questa diminuzione della temperatura, o di impedire il ritorno dell'aumentata calorificazione fino a tanto che la causa immediata della febbre, l'assorbimento di sostanze pirogene, sia transitoriamente diminuito o per fortunate circostanze temporaneamente sospeso. Che a questo solo si riducano i vantaggi reali, che si possono seriamente attendere dalla digitale, ciò risulta dalla quotidiana sperienza, che

assai spesso la digitale non arriva a mitigare ed a sopprimere la febbre, e che non di rado sotto il suo uso continuato la temperatura si vede crescere.

La digitale, dunque, non è un antifebbrile specifico, come la credeva TRAUBE, ma solo un rimedio *sintomatico* nelle malattie febbrili, ed è controindicata a cuore debole, con ipostasi polmonari, con minacciante collasso ed esaurimento nervoso.

b. Come *antiflogistico* la digitale, secondo le teorie del controstimolo, si credeva da RASORI e dai suoi seguaci, uno dei mezzi più importanti per debellare tutte le infiammazioni possibili. Ma anche non-rasoriani vantavano la digitale come un gran mezzo antiflogistico.

CURRIE dichiarò la digitale equivalente alla flebotomia, e PEREIRA ne cantò le lodi nella pleurite e specialmente nell'aracnite dei fanciulli, dove agirebbe anche promuovendo il riassorbimento (!). Anche SCHÖNLEIN usò la digitale contro le flogosi e lo stesso scettico SKODA credè una volta la digitale utile negli essudati pleuritici abbondanti. SCHROFF la riteneva vantaggiosa nella flogosi con grande eccitamento vascolare, « dove, però, non sian indicate le emissioni sanguigne », e sotto queste condizioni (che fortunatamente per noi non valgono più) la ammetteva nella *pneumonite*, *endocardite*, *pericardite*, *miocardite*, *pleurite* e *peritonite*. POSNER la raccomandava anche nella *meningite acuta del cranio*, e DENTELLE e HERVIEUX vantano la digitalina ancora nel *reumatismo articolare acuto*, nel quale la tentò anche ANDRAL, e dove ultimamente la encomia HEIDENHAIN, in ispecie se vi ha combinata una malattia di cuore. OULMONT parla persino di subitanea guarigione del reumatismo acuto mercè la digitale, la quale impedirebbe anche lo sviluppo di ogni complicazione nelle importanti cavità sierose.

Sopra tutti, però, TRAUBE, che ripigliò le indicazioni della scuola di RASORI riguardo all'uso della digitale nelle febbri infiammatorie e contro il processo flogistico stesso, fece dei serii sforzi, per fondarle su ricerche apparentemente positive, e le sue asserzioni sull'azione antiflogistica della digitale provocarono molti ed interessanti studii in proposito. TRAUBE chiama la digitale « *il grande rimedio contro le flogosi acute febbrili* », e dice in proposito recisamente: « Col cominciare dell'azione della digitale sulla frequenza di polso e sulla temperatura, è da osservarsi una sosta del processo morboso locale ». Ma già BLEULER, che fece studii analoghi colla guida di GRIESINGER, più modestamente si esprime che la digitale « *sembra poter alquanto* abbreviare la durata del periodo febbrile della digitale ». Questo « *sembra poter alquanto* » è molto eloquente, e fa onore allo spirito osservatore di BLEULER, che sentiva, ma non voleva mostrare senz'altro di ribellarsi contro il pronunciato di una moderna e vivente autorità, che esercitava nella medesima capitale. E se poi TRAUBE crede che la digitale arresti il processo della flogosi stessa, BLEULER gli oppone recisamente che ha visto progredire l'infiltrazione pneumonitica, perfino dopo la defervescenza, e ciò è vero, e fu già molto tempo prima confermato da WUNDERLICH, da JAKSCH, da THOMAS e da *me* (appena laureato). WUNDERLICH dice molto bene e molto esplicitamente, che la digitale

nella pneumonite (benchè le conceda un'influenza favorevole sulla dispnea e sulla frequenza di polso, che noi in questa malattia non osservammo se dopo non cominciato l'avvelenamento) non abbrevia il processo morboso, e non fa avvenire la crisi prima dei 6-7 giorni (la quale da noi a Napoli nella pneumonite cruposa vediamo avvenire in qualche caso anche dopo 3-4 giorni senza digitale e senza nient'altro). THOMAS, inoltre, dimostrò, che se con e senza digitale parecchi casi di pneumonite si protrassero oltre otto giorni, riguardo alla defervescenza completa e rapida, i casi curati col *metodo aspettante semplice* presentarono la medesima in generale *più presto, che quelli curati con digitale, — e questa verità, le cento volte anche da me constatata, ancor prima che* THOMAS *avesse pubblicato i suoi importanti studii, la ho potuta anche in clinica dimostrare ai miei uditori di Milano e di Napoli.* — THOMAS dichiara francamente, che non potè assolutamente constatare un' influenza abbreviante nè sulla febbre flogistica, nè sul processo, e neppure sulla durata della crisi che non era più protratta ne' casi curati aspettativamente, e la cui durata dipende piuttosto dall'ora mattutina o serotina, notturna o diurna, in cui è cominciata, anzichè da altro. Nella pleurite, nel reumatismo acuto ne vide nulla affatto, nella erisipela nulla che polso diminuito: la temperatura più volte, invece di abbassarsi, si elevò addirittura considerevolmente sotto l'uso della digitale. E questi fatti li ho con uguale precisione constatati anch'io, e specialmente quello dell'incremento accidentale della febbre flogistica, del rialzo maggiore della temperatura, sotto l'uso della digitale, l'ho verificato più volte anche nella mia clinica di Napoli.

Contro nessuna flogosi la digitale fu così generalmente vantata ed impiegata come contro la *pneumonite*, e nei tempi non ancora lontani, in cui questa malattia non si credeva guaribile senza salassi, si venne ad opinare che la digitale potesse surrogare le emissioni sanguigne, come ciò si credeva dell'acido cianidrico, del tartaro stibiato, del nitro, e di altri così detti antiflogistici della farmacia. E come nella terapia semplicemente empirica e non critica avvenne per moltissimi altri farmaci, così anche la digitale acquistò a buon mercato sì gran fama nella cura della pneumonite, sol perchè si videro guarire individui che senza essere stati salassati, avevano ricevuto digitale .... e perchè a nessuno balenò allora il dubbio, che sarebbero certamente — e fors'ancor più presto — guariti anche senza la digitale, come oggi guariscono i nostri pneumonitici con acqua fresca e riposo a letto. Ma avrebbero, dunque, i pneumonitici curati colla digitale dovuto morire tutti, per far capire, che non era la digitale che salvava i sopravviventi? — RITSCHER stabilì un metodo particolare di cura della pneumonite, « *metodo di Ritscher* », che consisteva nel sostituire al salasso la digitale assieme ad oppio ed acetato di piombo, e che si proclamava di speciale vantaggio nella pneumonite de' vecchi, cachettici ed idremici, dove appunto l'astensione dal salasso era il miglior mezzo che assicurava la guarigione. Anche HEUSINGER vantò molto la digitale nella pneumonite, e lo stesso fece SANCEROTTE, a non parlar più di TRAUBE, la cui parzialità per la digitale è troppo nota. Ma tutti questi encomii sono ingiusti; la pneumonite guarisce certamente senza digitale, ed io

non ho visto neppure un caso, dove la digitale fosse stata necessaria per la sua azione sul cuore: mentre ne ho visto di quelli che aveano bisogno di espettoranti, di chinacei, di eccitanti, ecc. Del resto, quando le pneumoniti curate colla digitale decorrono riguardo alla febbre entro 7-8 o più giorni, che bisogno c'è di dare la digitale, se io — testimoni i miei uditori di clinica — la vedo (qui a Napoli) arrivare alla completa defervescenza con semplice acqua fresca, talvolta anche entro 3-4 giorni? Si dovrebbe voler far vanto di una digitalomania per pretendere che una pneumonite guarisse entro più breve tempo ancora.

Ferber la controindica nella erisipela, dove minaccerebbe collasso ed accrescerebbe l'infiammazione, ma dagli esperimenti di Thomas non risulta una diretta controindicazione della medesima nella erisipela, come non ne risulta alcun reale vantaggio.

Non si può negare, del resto, che talvolta la digitale possa riuscire utile anche in queste infiammazioni, ed in ispecie nella pleurite essudativa, siero-fibrinosa, nello stadio del regresso, quando il riassorbimento dell'essudato tarda per la poca forza del cuore, la quale implica anche scarsezza della diuresi: qui la digitale rinforzando il cuore *favorisce l'assorbimento e la diuresi,* ed in modo simile agisce anche in altre flogosi, *dopo finito il progresso* della malattia, *allorquando il cuore è molto debole* e si desidera la diuresi: ed ogni clinico *pratico,* che non si fa schiavo di teorie solo apparentemente dotte, troverà che nelle flogosi la digitale è più utile dopo finito il processo che non durante il medesimo, appunto per il possibile rinforzamento delle contrazioni del cuore rimasto eventualmente indebolito, e quindi per la promozione dell'assorbimento e della diuresi di essudati sierosi tardivi. Il valore della digitale nelle flogosi acute è, dunque, puramente *sintomatico,* ed essa non corrisponde affatto, come vuole Traube, all'indicazione del morbo come mezzo antiflogistico.

Senza alcun vantaggio si sono date e si dànno ancora la digitale e la digitalina:

7.° Contro la *tisi caseosa e tubercolosa dei polmoni,* nell'intenzione di guarire la malattia medesima. Sanders, Beddoes ed altri riferiscono dei casi di tisi guariti colla digitale, ma noi non possiamo loro accordar fede, perchè usando così spesso la digitale nella tisi, non ne vedemmo mai il menomo effetto sul processo morboso stesso, e tutto il vantaggio si restrinse a quel pochissimo che dicemmo potersene ottenere parlando dell'uso della digitale come mezzo antipiretico, antiflogistico ed emostatico. Possiamo, anzi, aggiungere che l'uso di molta digitale è perfino nocivo ai tisici, in ispecie se si tratta di *tubercolosi molto acuta,* e lo stesso vale per la digitalina, preconizzata da Hervieux contro la dispnea, la tosse e l'insonnio dei tisici.

8.° Contro la *scrofolosi* (Withering), e sopratutto contro la *forma eretistica,* in ispecie se *complicata con gozzo* (Kortüm, Jahn), dove inutilmente si sperò di ottenere qualche vantaggio, calmando il cuore e diminuendo la temperatura, che in questi individui, stante la rapidità mag-

giore del loro ricambio materiale con tendenza ad accresciuto consumo organico, presentano facili esagerazioni transitorie: ma chi studia bene l'essenza della costituzione scrofolosa, comprende benissimo che la digitale non vi possa giovare nulla.

9. In varie *neuropatie centrali* e *periferiche*, dove si spera in parte nella influenza della digitale sul cuore e quindi sulla circolazione, come nei casi di anormale distribuzione del sangue, flussione, stasi, ecc., ed in parte nella sua potenza narcotica sui centri nervosi e sui nervi della periferia. In proposito la digitale fu usata nell'*epilessia* (Jones Duclos); nel *delirio tremante* dei bevoni (Huss, Günsburg, Miller, Nonat, Revilliod, Pollard, Peacock, Jones, Watt, Reid, Conradi, Stone), dove io, però, credo assolutamente preferibili l'oppio e l'idrato di cloralio; nella *mania* (Bright, Williams, Jones, Mason Cox, Dusmenil, Lallier, Isambert e Leidesdorf, l'ultimo dei quali la unisce a nitrato di potassa od a tartaro stibiato), dove la si preferisce da molti a tutti i rimanenti rimedii qui encomiati da altri, e specialmente all'oppio, come meno inebbrianti; nelle *neurosi del plesso celiaco*, dove agirebbe come specifico (Neumann); nelle *neuralgie reumatiche* con o senza contrazioni spastiche de' muscoli rispettivi (Hardwicke); nell'*emicrania* ed in generale nella *cefalea abituale* (dove Breadmore vanta la digitale nel thè d'Olanda), ecc. Io in tutte queste circostanze non spero, in generale parlando, nulla dalla digitale, e specialmente non mi fido della sua azione narcotica sui centri nervosi e sui nervi periferici; ma non voglio negare, che là dove causa della neuropatia (per es. della cefalea, e fors'anche dell'epilessia, della mania, ecc.) fosse la stasi cronica prodotta dall'azione irregolare di un cuore ammalato, la digitale non potesse giovare mediatamente anche contro questa neuropatia.

10. Nella *pertosse*, dove fu raccomandata da Drake, ma è completamente senza azione, come si comprende, considerando, che la pertosse è un'infezione specifica, e che la *tosse convulsiva* è soltanto una *conseguenza* dell'infezione.

11. Nel *diabete mellito*, dove ne fecero lodi Rollo e Gianpietro Frank, ma contro il quale non giova a nulla.

12. Nelle *febbri malariche* (Bouillaud), dove la digitale non vale assolutamente nulla.

13. Negli *infarti splenici* ed *epatici*, contro i quali, una volta stabiliti, la digitale non può far nulla, anche se dipendono da malattie del cuore, fuorchè d'impedirne l'ingrandimento, regolarizzando la circolazione e diminuendo la stasi periferica.

14. Nelle *ernie incarcerate*, contro le quali fu inutilmente encomiata da Simmons.

Esternamente si usò la digitale per *frizioni*, secondo Christison e Martin Solon, che ricorsero a questo modo d'usarla, dove non era tollerata internamente, o dove lo stato cattivo della digestione ne controindicò l'introduzione nello stomaco. Christison vuole averne ottenuto in questo modo ottimi effetti nelle *idropisie*, in ispecie nell'ascite perito-

neale (?). Bellucci e Laforgue vantarono pure l'unguento di digitale contro l'*idrocele*, ma più intelligibile è l'effetto che Kress ottenne in questa malattia dalle *injezioni* della tintura di digitale (che, inoltre, contiene dell'alcool) *nella cavità dell'idrocele.* Così pure fu usata la digitale come risolvente per *unzioni* nella *parotite, mastite, orchite, adenite* ed in altre tumefazioni acute di organi glandolari, non che nelle *tumefazioni di giunture* dipendenti da *gotta* o da *reumatismo*, dove talvolta gioverebbero (?) in modo eminente (Posner). La digitale per unzione si vantò pure contro l'*eczema cronico* da Dumont, ma l'unguento di questo autore contiene ancora altri ingredienti, in ispecie precipitato bianco, a cui spetta certamente il maggiore, se non l'intiero effetto. I *cataplasmi* di digitale fresca (o di tintura di foglie vecchie) si vantarono nell'*anuria* da calcolosi da Brown.

Controindicato addirittura è l'uso della digitale 1.° nel *cardiopalmo nervoso*, dove io al pari di Trousseau e Niemeyer ne vidi più male che bene; 2.° in tutti i vizii cardiaci in cui minaccia per *eccessiva degenerazione del miocardio* la paralisi del cuore; 3.° in tutti i casi di *eccessiva debolezza del cuore per malattie febbrili, tifo, vajuolo, scarlattina, difteria*, ecc., se minaccia paralisi del cuore, perchè in questi casi anche le solite dosi medicamentose possono, invece di eccitare il pneumogastrico, subito agire come paralizzanti il muscolò già poco resistente ai narcotici per la propria denutrizione; 4.° negli *aneurismi dell'aorta* e dei suoi rami principali (eccetto il caso previsto a pag. 362); 5.° nell'*ateromasia delle arterie cerebrali* con *minaccia di apoplessia*, eccetto che il pericolo provenga da stasi cerebrale per irregolare azione del cuore; 6.° nell'*idropisia da eccessiva idremia* e senza stasi da parte del cuore.

Ricordiamo, però, che coloro che ammettono la digitale non accrescere la forza sistolica del cuore, ma indebolirla, la credono per questo indicata appunto negli aneurismi, nell'ateromasia con tendenza ad emorragie cerebrali, nel cardiopalmo nervoso, nelle palpitazioni da insufficienza delle valvole semilunari per concitamento nervoso del cuore, ecc, nelle ipercinesi del vago, ecc. Non capisco, però, come Posner possa dire indicata la digitale negli aneurismi, perchè diminuisca la pressione laterale, e ciò dopo che egli ha accettato il fatto che la digitale accresce la tensione arteriosa!

Dose e modo d'amministrazione. — Le dosi terapeutiche delle *foglie di digitale* variano molto secondo la intenzione terapeutica, e bisogna distinguere in proposito la *dose minore* e quella *maggiore*, la prima che spieghi un'azione piuttosto limitata sul cuore, e la seconda che dia fenomeni di incipiente avvelenamento generale e con ciò agisca in ispecie sul ricambio materiale.

Per quello che ho potuto osservare io, la *dose minore*, adatta in ispecie alle malattie cardiache per regolare l'azione del cuore, è di 10-20 centigrm. per volta in polvere, e di 40-60 centigrm. al giorno; e per la

infusione a caldo è in media di 1 grm. al giorno, sopra la colatura di 150 grm. e per individui sensibili o giovani anche di 50-60 centigrm. SKODA stabilisce la dose per l'infusione nelle cardiopatie ad 1-1 $^1/_2$ grm. al giorno. — Se il cuore è molto debole, o se vi ha un processo acuto al cuore, come endocardite o pericardite con febbre, unisco alla digitale volontieri la chinina, e spesso anche la caffeina. Lo stesso vale per quei casi per me rarissimi, in cui le condizioni del cuore nei primi settenarii del tifo possono indicare la digitale. Contro la febbricciattola dei tisici, dove non la prescrivo che rarissimamente, unendola poi volontieri alla chinina, basta pure in generale questa piccola dose, e la formola che in proposito adopro, è questa:

P. Foglie di digitale purpurea polverata	*grm. due*
Cloridrato o Fenato di chinina	*grm. due-tre*
Zucchero	*grm. cinque*

M. fa polvere. Dividi in dosi uguali *dieci*.
Dà in cartine. S. Tre cinque dosi al giorno.

La *dose maggiore*, che per l'incipiente avvelenamento generale riesce efficace di abbassare la temperatura e la frequenza di polso nelle febbri più gagliarde e nei casi di infiammazioni molto acute, è di 20-30 centigrm. per volta e di 1-1 $^1/_2$ grm. al giorno in polvere, e di 2-4 grm. in infusione sopra 120 grm. di colatura. Quanto a me medesimo, però, io non prescrivo mai questa dose maggiore, appunto per le mie vedute sull'azione antipiretica ed antiflogistica della digitale, e consiglio ognuno a seguire il mio esempio. Del resto, anche le dosi minori, più a lungo continuate, spiegano, infine, per la loro azione cumulativa, lo stesso effetto delle grandi, ma meno bruscamente e con minor pericolo, avvertendosi l'avvelenamento poco a poco, ed in ogni caso prima che si fosse introdotta una dose troppo grande. Debbo ancora avvertire che la dose maggiore è in generale male tollerata, e che l'avvelenamento da essa prodotto facilmente si spinge ad un grado troppo elevato, da produrre vomito, polsi intermittenti eccessivamente deboli e dilatazione delle pupille con collasso generale; ed il pericolo di accidenti ancora più gravi è in ispecie grande, se si continua più a lungo questa somministrazione, e se le singole dosi si fanno prendere ad intervalli troppo brevi, perchè la digitale per la sua *azione tarda*, *cumulativa* e di *lunga durata* può in tal caso facilmente produrre la morte. Non posso, secondo le mie osservazioni, comprendere, come TRAUBE possa raccomandare la dose di una dramma prussiana (circa 4 grm.), per l'infusione a caldo, da consumarsi entro una giornata, e non posso nemmeno credere che la digitale delle farmacie prussiane sia di tanto più debole della nostra, considerando che quella che ho usata a Praga e che era coltivata nel piccolo orto botanico aggiunto alla farmacia dell'ospedale, aveva la stessa azione di quella che trovo in Italia. SCHROFF fece analoghe osservazioni a Praga, Olmütz e Vienna, ed assicura anch'egli, che la infusione di 30 granelli austriaci (circa 2 grammi) regolarmente non è tollerata. — Meno ancora posso comprendere come le donne afflitte da metrorragia

abbiano potuto tollerare la dose di DICKINSON, cioè di 15-20 grm. al giorno in infusione, e secondo lui, senza alterazione della funzione cardiaca! Si è tentati di sospettare non essere stata digitale. È vero che nel delirio tremante dei beoni se ne tollerano dosi straordinariamente grandi; nondimeno, però, ammiriamo come straordinario il coraggio di POLLARD che somministrò senza danno 15 dramme, circa 50 grm. di tintura di digitale in un caso di quest'affezione entro una sola giornata!

La così detta *digitalina* del commercio si dà internamente a 1-2-3 milligrm. per dose, secondo BOUCHARDAT che la preferisce assolutamente alla digitale, fino a 5 milligrm. entro ventiquattr'ore; ma non essendone l'azione più sicura di quella delle foglie di digitale, mentre la purezza del preparato lascia finora regolarmente molto desiderare, non si può in generale consigliare di preferirla alle foglie. Purissima, sarebbe certamente pericolosa; secondo HOMOLLE e QUEVENNE, supererebbe cento volte la digitale; 1 milligrm. di digitalina uguaglierebbe 10 centigrm. di foglia di digitale (?). Invece, secondo SCHROFF *padre*, la digitalina francese cristallizzata di HOMOLLE avrebbe un'azione 60 volte, e quella tedesca di MERCK 20 volte superiore a quella delle *foglie* di digitale. Ma, pur troppo, l'attività dei globulini di digitalina che ci vengono nel commercio della Francia, è così diversa, ed incostante, che si possono osservare fenomeni di avvelenamento dopo pochi globulini, mentre si videro fanciulli consumare per sbaglio un intiero flaconcino di questi globulini, senza che la loro salute risentisse il minimo danno: cosa già accusata da MARROTTE e pure osservata da CARDARELLI e da *me stesso*, in un caso in cui i bambini della casa presero i globulini per confettini. La digitalina si usa nella forma dei granulini o globulini di HOMOLLE e QUEVENNE, contetenenti 1 milligrammo, od in pillole, meno bene in soluzione di alcool o di acetone (STROHL), perchè evaporando il veicolo, si cambia la proporzione, il titolo della digitalina, come giustamente osserva HUSEMANN.

La *digitalina* del commercio si può usare anche per *injezioni ipodermiche*, e servono in proposito bene le digitaline ricche di digitaleina: se ne injetta 1-2 milligr. in 2-10 centigr. di acqua distillata.

Inoltre, la digitale si usa *esternamente* ancora in forma di polvere per *applicazione endermatica*, allo scopo di ottenere l'azione lontana mercè l'assorbimento de' suoi principii attivi per la pelle; in forma di *foglie fresche schiamazzate e macerate con birra o con vino per cataplasmi* nelle idropisie, alla dose di 5-10 grm.; in forma di *infuso* delle foglie, anche secche, alla dose di 5-10 grm. sopra 200 grm. di colatura, per *fomenti* e per *lozioni*, ed in forma di *succo spremuto* dalle foglie fresche per *frizioni;* in forma d'*unguento* alla dose di 2-3-5 grm. sopra 20 grm. di sugna, per unzioni ne' tumori scrofolosi delle glandole; e finalmente per *inalazioni* in forma di infusi di digitale nebulizzati con un idroconio o nebulizzatore (alla dose di 0,50-2,50 per la colatura di 500,00) secondo GERHARD e HUSEMANN.

In qualunque modo si amministri la digitale, bisogna sempre tener conto della sua *azione tarda* e *molto durante*, dalla quale risulta *l'ef-*

fetto cumulativo delle dosi ripetute che può sorprendere, e diventar pericoloso per la *latenza* della sua azione minore. Per questa ragione è importante di non continuare mai l'uso della digitale per molto tempo senza interruzione, ma di sospenderla appena si sia ottenuto l'effetto intenzionato, cioè la diminuzione della frequenza ed il riordinamento dell'azione cardiaca. Io stesso non soglio che eccezionalmente continuarla oltre i 3-5 giorni consecutivi. Non si può abbastanza condannare il modo rutinario, con cui taluni appena fatta la diagnosi di un vizio cardiaco prescrivono la digitale, quasi questa fosse uno specifico delle malattie del cuore, e con cui raccomandano che di questo rimedio si faccia uso quotidiano, o che lo si prenda ogni mattina, o senza ulteriore indicazione «ogni tanto». Con questo metodo si può benissimo dopo avuto l'effetto desiderato, peggiorare le condizioni dell'infermo per la susseguente minaccia di paralisi del muscolo cardiaco — e giacchè la digitale non è che un diuretico secondario, si può, per es., più tardi accrescere di nuovo la idropisia dopo averla dapprima mercè la stessa digitale diminuita: vale a dire continuando indebitamente la digitale, si può ottenere un effetto opposto a quello desiderato e terapeuticamente richiesto. *La digitale non si ordini mai senza precisa indicazione, ed anche là dove è necessaria, la si dia solo quando e finchè è necessaria, e la si sospenda, appena l'effetto terapeutico riguardo al cuore si è ottenuto, salvo a riprenderla, quando l'azione del cuore si rende di nuovo frequente e più o meno disordinata.* Questa regola pratica, dovrebbe essere una regola d'oro ai medici, in ispecie oggi che l'uso della digitale nelle malattie del cuore è diventato anche una moda. Ai medici curanti sarà quindi da raccomandarsi, di badare quotidianamente agli effetti della digitale nel loro ammalato, e di non spingersi mai alla prescrizione di dosi troppo grandi. I medici consulenti poi faranno bene, se prescrivendo la digitale ad un ammalato che poi non vedono più o che non hanno in continua osservazione, gli raccomandano di prenderla solo, *quando e finchè* soffre palpitazioni accompagnate da affanno ed allorquando questo stato molesto dura un po' di tempo. Oltreciò, si ricordino sempre, che la prescrizione della digitale non basta a fare star bene un cardiopatico, e quindi non dimentichino di raccomandargli la *tranquillità d'animo*, e di farlo *riposare a letto*, con *aria buona* e con *scarsa, ma animale dieta.* Senza queste cautele la digitale val nulla o pochissimo; io sono più volte riuscito a calmare un cuore in tumulto per mezzo del solo riposo morale e fisico, ma giammai per mezzo della sola digitale! Un uomo affetto da vizio organico del cuore, che cammina molto, che forse anche lavora col braccio, che dorme in un basso od in una cantina con aria rarefatta ed esposto al freddo-umido, che beve caffè nero carico e caldo, che si riempie il ventre di amilacei fermentanti o di legumi, che senza riguardo sacrifica a Bacco od a Venere, che fuma o fiuta la « divina foglia », che soffre forti dispiaceri, che ogni momento va in furia, e così via, potrà mangiarsi per giornaliera colazione un'insalata di digitale, ma bene non starà di certo col cuore. — Per gli ammalati febbricitanti, poi, ai quali si dà la digitale anche in dosi maggiori per diminuire la ca-

lorificazione, ci vuole ancora che si tenga conto dei primi disturbi nelle vie digerenti, della dilatazione delle pupille e della piccolezza ed intermittenza del polso, cominciando i quali sintomi, si deve immediatamente sospendere l'uso della digitale, per non arrischiare che si pervenga ad un avvelenamento grave, che in uno stato acuto con febbre gagliarda potrebbe addirittura compromettere l'esistenza dell'infermo.

Assai volontieri si combina la digitale con altri rimedii, secondo il caso concreto o secondo la natura della malattia. Della combinazione con *chinina*, ho detto già sopra; essa è utilissima nelle malattie del cuore, se l'azione sistolica è troppo debole e se vi ha sospetto che la degenerazione del miocardio sia alquanto avanzata, ed oltreciò nella febbricciattola dei tisici, come pure in individui che, oltre d'avere la malattia cardiaca, stanno sotto l'influenza dell'infezione da malaria latente o manifesta. Altre volte la digitale si unisce con *vino di Malaga*, di *Marsala*, di *Cognac*, o perfino con un po' di *etere*, quando, cioè, la eccessiva frequenza e debolezza delle contrazioni cardiache fanno temere la paralisi del miocardio; qui la sola digitale potrebbe essere anche micidiale, *ma sostenendo la forza del muscolo cardiaco cogli eccitanti*, e sottraendo per così dire questo all'azione paralizzante della digitale, l'uso contemporaneo di questa può eccitare il vago e diminuire la frequenza esagerata, che per sè è nuova causa di debolezza sistolica. Spesso è utile la unione della digitale con piccole dosi di *ipecacuana*, e può essere perfino necessaria, la dove un forte e diffuso catarro de' bronchi prodotto dall'ipostasi, oppure un'estesa idrorrea polmonare minacciano per contemporanea paresi dei bronchi la soffocazione; questi stati che sono effetti essi medesimi del disturbo circolatorio prodotto dalla malattia cardiaca, diventano nuova causa di maggiore perturbamento del circolo. È utile in proposito a scopo espettorante anche l'aggiunta dell'*acqua di anice*, o di *finocchio*, la quale è ancora più giovevole a scopo carminativo là dove vi ha meteorismo che spingendo il diaframma in alto imbarazza viemmaggiormente l'azione del cuore: ed è preferibile anche al *liquore d' ammonio anisato*, perchè l'ammoniaca, benchè eccitante in generale e contraria all'accumulo di acido carbonico, pure se la dose si oltrepassa alquanto, agisce facilmente deprimendo sul cuore al pari di tutti gli alcalini (che sono sempre controindicati nelle cardiopatie perchè debilitanti, paralizzanti). È utilissima l'unione della digitale con *diuretici*, in ispecie colle *bacche di ginepro*, col *calamo aromatico*, coll'*ossimiele di scilla* e coll'*acetato di potassa*, là dove vi ha anche idropisia con stasi e torpore del rene o con consecutiva nefrite parenchimatosa ed interstiziale o degenerazione parenchimatosa de' reni. Può essere indicato accoppiare alla digitale l'*oppio* ed i varii *oppiati*, se vi ha troppo stimolo di tosse in un vizio cardiaco per es., oppure nella tisi polmonare con emottoe ed irregolare azione del cuore; è inutile, però, questa combinazione nei casi di ipertrofia del cuore da enfisema polmonare, dove si è prodotta l'idropisia, benchè anche in questi casi Werber ne attenda buon effetto. Coll' *acido gallico*, come anche coll'*acetato di piombo* (e coll'uso del *freddo*), unisco la digitale nelle

emorragie da infarto per malattia cardiaca, ma non la unirei, come vuole Werber, con l'acetato di piombo nella tisi con essudazione pleuritica o con forti catarri acuti, per combattere queste complicazioni flogistiche, eccetto che vi avesse luogo anche emottoe con febbre violenta. Allo stesso scopo può riuscir utile la combinazione della digitale coll'*olio essenziale di trementina* o colla *segale cornuta* nelle emorragie di organi interni con forte e febbrile concitamento del cuore; se ne vantano gli effetti nelle pneumorragie dei tisici ed in quelle da infarto per vizio cardiaco, non che nelle metrorragie, nelle quali ultime, però, la segale cornuta basta da sè. — Negli ultimi tempi ho trovato talvolta utilissima la combinazione della digitale con altri cardiocinetici, e sopratutto collo *strofanto* e coll'*adonis:* mentre la digitale giova avanti ogni altra cosa a diminuire la frequenza delle contrazioni cardiache, ed a rendere quindi più completo il vuotamento dei ventricoli, lo strofanto accresce veramente la forza della contrazione, finchè il miocardio è capace di contrarsi più vigorosamente, e l'adonis giova ad accrescere l'assorbimento degli edemi e la diuresi.

È, invece, a condannarsi l'unione coll'*acqua di lauroceraso*, coll'*acido cianidrico*, col *cianuro di potassio* e con altri cianici, che ci sembra in tutti i casi, anche nelle flogosi acute, per lo meno molto pericolosa, e che, secondo noi, è direttamente controindicata nella maggior parte dei vizii cardiaci. Concediamo che possa essere tollerata ed apparentemente mostrarsi utile, là dove, oltre l'affezione cardiaca, vi avesse un concitamento nervoso eccessivo del cuore per irritazione de' ganglii cardiaci o del muscolo cardiaco, per es. in una pericardite incipiente secca con cardiopalmo e molto rinforzato impulso cardiaco, o nell'insufficienza delle valvole semilunari sotto identiche condizioni, ecc., ma il cianuro di potassio e l'acido cianidrico paralizzano troppo facilmente il cuore ed in ogni caso agiscono in senso contrario alla digitale, per cui quella unione è anche in questi casi, oltre di esser sempre pericolosa, irrazionale. Solo l'acqua di lauroceraso semplice, che è tanto debole da agire poco, si può unire alla digitale nella tisi con forte stimolo di tosse e febbre, qualora si volessero evitare gli oppiati contro la irritazione della laringe.

Era un tempo in voga l'unione della digitale col *tartaro stibiato* a scopo antiflogistico ed antifebbrile, in ispecie nella pneumonite e nel reumatismo articolare acuto; col *calomelano* come displastico ed antiflogistico mercuriale nelle flogosi con essudati duri, ricchi di fibrina; col *nitrato di potassa*, a cui Werber dice affine la digitale (?!), nelle flogosi acute, in ispecie nella pneumonite, e nel reumatismo con essudati ricchi di fibrina e con forte concitazione del cuore; colla *veratrina* o coll'*aconito*, pure nelle flogosi acute, e, secondo Werber, specialmente nel reumatismo acuto delle giunture: io devo rispingere tutte queste combinazioni, persuaso che come la digitale non arresta la flogosi, non l'arresta nessuno di questi altri rimedii aggiunti. Lo stesso vale del *salasso*, col quale o dopo il quale si doveva usare la digitale (Traube, Werber) nelle flogosi molto acute, specialmente nelle pneumoniti e pleuriti, dove noi, però, crediamo la digitale piuttosto controindicata nelle dosi che accrescono la

pressione nelle arterie piccole e quindi anche nei capillari, e nociva per la facilmente eccessiva depressione del cuore nelle dosi grandi che arrivano a diminuire la tensione delle arterie, mentre respingiamo l'uso del salasso come mezzo antiflogistico, non lasciandoci imporre da quei pochi che vorrebbero rimettere in moda il flebotomo.

Non merita particolare considerazione l'unione della digitale col *solfo aurato d'antimonio*, che è un espettorante troppo debole, nei casi di catarro diffuso dipendente da vizii organici del cuore: nè quella col *colchico* ne' casi di gotta o di reumatismo articolare acuto e cronico riacutizzato, nei quali casi io vidi più volte proprio a causa del colchico accrescersi la febbre; nè quella col *ferro*, encomiata da WERBER ne' casi di forte dilatazione del cuore con assottigliamento delle pareti ventricolari, e negli aneurismi, nei quali casi io, però, preferisco di limitare l'uso della digitale ai giorni dell'affanno e cardiopalmo maggiore con irregolare funzione del cuore, mentre considero il trattamento ricostituente col ferro, colla calce, colla china, cogli albuminati e col riposo fisico e morale come la cura fondamentale, la quale separazione della digitale dai marziali è imposta anche dal fatto chimico, che il ferro colla digitale dà tannato di ferro; nè quella cogli *acidi minerali*, in ispecie anche coll'*elisir acido di Haller*, nella semplice ipertrofia dei ventricoli cardiaci; nè quella colla *canfora* nell'adinamia in generale, con debolezza dell'azione cardiaca (con o senza vizii del cuore), con freddo delle estremità e cachessia generale: qui la digitale può favorire il collasso generale e la paralisi del cuore, e la canfora, il più perfido fra gli eccitanti, può benissimo cooperare a spedire l'infermo ancor più presto nell'altro mondo.

Con molti altri rimedii ancora si combinava e si combina tuttora la digitale da farla veramente applicabile ad un numero infinito di malattie: dove essa non gioverà a nulla o gioverà pochissimo, si potrà avere sempre un effetto dal rimedio ad essa unita, e ciò basta a contentare coloro che cercano rimedii e ricette ad ogni costo. Dovremmo enumerare quasi tutti i rimedii della farmacia, per citare tutte le combinazioni colla digitale, ideate secondo le diverse teorie patologiche ed impiegate secondo le varie ipotetiche opinioni che si avevano sull'azione fisiologica della digitale.

§ 672. — Parte farmaceutica.

Le foglie, le capsule ed i semi di digitale provengono dalla *Digitalis purpurea L.* (*Scrophularineæ*), pianta che cresce selvatica ne' boschi ombreggiati dell'Europa meridionale e media e nelle pianure aride dell'Europa nordica.

Le *foglie* sono alternanti, pelose di sotto, segate ai bordi, comincianti sottili, al picciuolo, oblungo-lanceolate od ovali-oblunghe; quelle attorno alla base sono più grandi, ovato-ottuse, quelle del fusto più lanceolate, e sempre più piccole verso i fiori ; sono, inoltre, fornite di nervi distribuiti in forma reticolare, discendenti lungo il picciuolo, di odore disaggradevole viroso, di sapore ributtante acre-amaro. Le *capsule* sono

biloculate, bivalvi, d'ambe le parti munite di un solco longitudinale, e contengono molti *semi* bruno-rossi, oblunghi, forniti di molte picole fossette e di un solco longitudinale. BUCHNER preferisce per l'uso medico i semi alle foglie, perchè più ricchi di digitalina e di olio grasso (quest'ultimo ne forma 40 %), che si possono unitamente estrarre mercè l'etere; anche le capsule ed i calici conterrebbero più digitalina che le foglie, benchè meno che i semi. — I *fiori* di digitale, pure da alcuni adoprati, sono numerosi, posti in forma di racemo lungo, semplice, con cui termina il fusto della pianta, di colore rosso-porporino e rosso pallido, con macchie bianche rotonde nell'interno, e pendono quasi tutti da un lato solo del fusto.

Secondo HEPP, si devono raccogliere solo le foglie dell'anno secondo, poco prima della fioritura, e non conservansi bene che per un anno solo. Per distinguere le foglie di digitale da altre, con cui potessero venire scambiate nel commercio, serve oltre il disaggradevole sapore amaro e l'aspetto dei bordi, specialmente anche l'esame della loro lanugine: i peli delle foglie di digitale sono molli, densissimi, grigiastri, composti di un numero di cellule brevemente articolate, in forma di nastro aggregate, mentre le foglie delle varie specie di *Verbascum* hanno i peli ramificati stellati, uniti in una lanugine più stretta simile al feltro, le foglie del *Symphytum officinale L.* hanno il bordo intiero e sono ruvide per peli somiglianti a setole, e quelle dell'*Inula Conyza Dec.* sono poco o punto segate ai bordi, vivamente verdi di sotto ed hanno i peli ruvidi ed alzati.

Le *piante selvatiche* del bosco contengono molto più principii attivi, che quelle *coltivate* nei giardini, ma sempre i semi sono più attivi delle foglie: *avanti la fioritura le foglie* conterrebbero, secondo NATIVELLE, 0,1 % di digitalina ed 1 % di digitaleina: i *semi* poi conterrebbero 2 % di digitaleina, senza digitalina e senza digitina (NATIVELLE). La digitale tedesca sembra più povera di principii attivi della francese (BÖHM e GÖRZ).

Furono trovate nella digitale e descritte dai diversi autori le seguenti sostanze:

1.° la *digitalina* (*Digitalinum*) scoperta per la prima volta da LANCELOT e poi meglio preparata da QUEVENNE e HOMOLLE, e dimostrata una sostanza chimicamente indifferente, glucoside, non alcaloide;

2.° il *digitalio* (*Digitalium*), una sostanza indifferente, trovata da QUEVENNE e HOMOLLE, inodora, insipida, solubile nell'alcool, poco nel cloroformio, che per acido cloridrico si tinge in grigio, e poi in grigio-giallo, analoga alla digitalina di KOSMANN;

3.° la *digitalosi* (*Digitalosis*), trovata da QUEVENNE e HOMOLLE, sostanza indifferente, cristallizzante in aghi bianchi lucenti, solubile in alcool e cloroformio, meno in etere, che si fonde a 200° C. e brucia con odore simile a quello dell'incenso, e che per acido solforico si tinge in giallo;

4.° la *digitalide* (*Digitalides*), trovata pure da QUEVENNE e HOMOLLE, sostanza elettronegativa, in forma di squame, di sapore amaro dolciastro, poco solubile in alcool;

5.° l'*acido digitalico* (*Acidum digitalicum*), trovato da MORIN, che è fisso, bianco, cristallizzabile, solubile in acqua ed alcool, poco in etere, privo di azoto, di odore particolare, soffocante al caldo, di sapore acido; si decompone facilmente all'aria e si tinge in bruno;

6.° l'*acido antirrinico* (*Acidum antirrhinicum*), trovato pure da MORIN, che è volatile, oleiforme, solubile solo in alcool, incoloro, di odore simile a quello dell'acido valerianico, e identico all' acido digitalcico di KOSMANN;

7.° l'*acido digitaleico* (*Acidum digitaleicum*), secondo QUEVENNE e HOMOLLE, differente dal precedente ed affine all'acido oleico;

8.° la *picrina* (*Picrinum*) di RADIG, sostanza amara solubile in acqua, alcool ed etere, identica alla digitalina di LE ROYER, che si squaglia all'aria e da alcuni si crede digitalina impura;

9.° la *scaptina* (*Scaptinum*), una sostanza estrattiva acre, di color bruno (RADIG).

La *digitalina del commercio,* sempre impura, consisterebbe, secondo WALZ, di quattro corpi, cioè di vera *digitalina* (vedi sopra), di *digitasolina* (*Digitasolinum*), sostanza amorfa, giallo-bianca, di sapore molto amaro, poco solubile in acqua ed etere, meglio nell'alcool, colla formola chimica $C_{19}H_{16}O_9$; di *digitalicrina* (*Digitalycrinum*), polvere gialla di sapore acre, solubile in alcool, quasi insolubile nell'acqua, che si squaglia all'aria alla temperatura di 60° C., e che ha la formola chimica $C_{11}H_{10}O_3$; e finalmente di una *sostanza volatile*, ricavabile colla distillazione, simile all'acido valerianico, che sembra l'acido antirrinico di altri autori. — All'incontro, secondo QUEVENNE e HOMOLLE, la digitalina impura del commercio consisterebbe dei seguenti tre corpi: *digitalina* (vedi sopra), *digitalio* (vedi sopra) e *digitalosi* (vedi sopra).

Secondo NATIVELLE, le varie « *digitaline* » *del commercio* sarebbero mescugli di *digitaleina* e *digitina,* che vi si troverebbero, più o meno secondo il preparato in diverse proporzioni, mentre *vi mancherebbe precisamente la digitalina,* e ciò è accertato per la così detta « *digitalina* » *tedesca di* MERCK (HUSEMANN): solo la « *digitalina* » *francese di* HOMOLLE conterrebbe, oltre la digitaleina, anche un pochino di digitalina.

NATIVELLE, cui dobbiamo un po' più di precisione e di chiarezza nell'esame della digitale, trovò nella medesima due principii attivi: la *digitalina* e la *digitaleina* (*Digitaleinum*), ed una sostanza inattiva: la *digitina* (*Digitinum*) presentata da lui come *matière crystallisée inerte.*

Secondo FLÜCKIGER e SCHMIEDEBERG, però, anche la digitalina cristallizzata di NATIVELLE non sarebbe una sostanza chimicamente pura, e si troverebbero nella digitale, oltre questa digitalina di NATIVELLE, ed oltre la digitaleina e la digitina, altre sostanze ancora, e nelle digitaline del commercio esisterebbero, oltre queste sostanze della pianta digitale, varie altre ancora, che sarebbero prodotti di decomposizione delle medesime. Nella *digitalina tedesca* non esisterebbe la digitalina di NATIVELLE, che SCHMIEDEBERG chiama *digitoxina* (*Digitoxinum*); invece, vi prevarrebbe in quantità sopratutto la *digitonina* (*Digitoninum*), un glicoside, affine sotto molti punti di vista, per proprietà e modo d'azione, alla saponina, e vi si troverebbe ancora molta *digitaleina.*

Schmiedeberg enumera nel modo seguente le sostanze attive da lui trovate nella digitale: 1.° la *digitonina,* corpo amorfo somigliante alla saponina, che costituisce di solito la massa prevalente delle digitaline solubili del commercio, e bollito con acidi diluiti dà, oltre del zucchero, la *digitoneina* (*Digitoneinum*) e la *digitoresina* (*Digitoresinum*), entrambe non cristallizzabili; invece, bollito in soluzione alcoolica, si trasforma nella cristallizzabile *digitogenina* (*Digitogeninum*) e fermentando si trasforma nella pure cristallizzabile *paradigitogenina* (*Paradigitogeninum*); — 2.° la *digitalina* (*Digitalinum*), un glicoside incoloro o giallognolo, friabile, solubile in alcool, pochissimo nell'etere e cloroformio, insolubile nell'acqua, da cui proviene la *digitaliresina* (*Digitaliresinum*): è la sostanza attiva più importante, anzi essenziale della digitalina di Homolle e Quevenne, ma si trova nelle digitaline del commercio soltanto nella tenuissima proporzione del 2-3 %; — 3.° la *digitaleina* (*Digitaleinum*), un glicoside giallo, friabile, solubile facilmente nell'acqua ed anche nell'alcool assoluto, che decomponendosi dà pure digitaliresina, e costituisce buona parte delle digitaline del commercio; — 4.° la *digitoxina* (*Digitoxinum*), una sostanza azotata, non glicoside, cristallizzabile facilmente, solubile nell'alcool assoluto bollente e nel cloroformio, meno facilmente nell'alcool assoluto freddo, poco nell'etere, insolubile nell'acqua, che per mezzo di acidi diluiti si trasforma nell'amorfa *toxiresina* (*Toxiresinum*): è la sostanza più attiva, più velenosa della digitale purpurea e costituirebbe la massima parte della *digitalina cristallizzabile* di Nativelle, benchè nelle foglie non si trovi che nella proporzione di 0,01 % (Bernatzik e Vogl).

Anche la così detta « *digitalina depurata* » del commercio, non è, secondo Schmiedeberg, che un miscuglio di digitaliresina e toxiresina (solubile nel cloroformio), che non arrestano il cuore nella sistole, ma producono, nelle rane, soltanto convulsioni con consecutiva paralisi dei muscoli.

La « *digitalina cloroformica* » di Homolle e Quevenne conterrebbe, oltre i prodotti di sdoppiamento di *digitonina, digitoxina* e *digitaleina,* ancora un altro glicoside cui starebbe bene riservare il nome di *digitalina,* perchè la prima sostanza attiva ricavata dalla digitale (Th. Husemann).

Oltre queste sostanze che in gran parte sono ancora poco conosciute, e solo in impuro stato preparate, così che perfino la esistenza di parechie di esse è ancora problematica, si trovano nella digitale clorofillo, amido, gomma, lignina, olio grasso, olio volatile, ossalato di potassa ed altri sali di potassa e di calce, oltre, secondo Radig, un po' di ferro, acido acetico, non che acido tannico, al quale l'infusione delle foglie di digitale deve il precipitato oscuro che produce col percloruro di ferro. — Per distillazione secca delle foglie, si ottiene l'*olio empireumatico di digitale di* Morries (*Oleum digitalis empyreumaticum*).

I *semi* di digitale contengono, secondo Buchner, oltre la digitalina, che vi si troverebbe più pura che nelle foglie (perchè unita all'olio grasso), gomma, albumina e zucchero (il quale è fermentescibile bensì colla *To-*

rula cerivisiae, ma senza dar luogo allo sviluppo di acido carbonico, per cui BUCHNER considera la digitalina come un veleno della *Torula cerivisiae*) e sopra tutto *olio grasso*, il quale ultimo *conterrebbe la digitalina pura in istato di soluzione*, assieme a tracce di una sostanza resinosa. Quest'*olio grasso di semi di digitale,* come si trova ne' semi, è giallo come l'olio di papavero, ma più denso, diventa torbido al freddo, ha un odore debole acre-dispiacevole, un sapore dapprima oleoso, poi amaro e grattante, un peso specifico inferiore a quello dell'acqua, alla quale, però, comunica il sapore acre-amaro per la digitalina che esso contiene e che nell'acqua si scioglie; a questa soluzione dà la proprietà di venir intorbidata per acido tannico (tannato di digitalina); anche all'alcool partecipa presto sapore e questa reazione all'acido tannico; la sua propria reazione chimica è neutra.

Le sostanze più importanti, i veri se non soli principii efficaci della digitale, sono, però, sempre la *digitalina* e la *digitaleina.* Pur troppo, neppur queste sostanze finora si trovano nel commercio in istato puro, e le digitaline dei varii autori differiscono considerevolmente fra di loro.

La *digitalina* di LANCELOT e RADIG cristallizza in piccoli cristalli incolori di forma incostante, resistenti all'aria, di sapore acre, solubili in alcool ad in acidi; essa tingerebbe in verde il succo di viole e renderebbe il colore azzurro alla carta di tornasole arrossata, e quindi *sarebbe un alcaloide.*

La digitalina di LE ROYER è identica alla picrina di RADIG che si crede digitalina impura; è quindi come quella amara, solubile in acqua, alcool ed etere e si squaglia all'aria.

La digitalina di WALZ sarebbe una massa cristallina, molle, verrucosa, facilmente solubile in alcool, in ispecie nell'alcool bollente, poco solubile nell'acqua e nell'etere, colla formola $C_{10}H_9O_4$.

La digitalina di QUEVENNE e HOMOLLE costituirebbe una massa amorfa porosa, resinosa, bianca, che solo difficilissimamente si otterrebbe in forma di cristalli, piuttosto in forma di piccole squame, sarebbe inodora, ma di un sapore amarissimo, che si farebbe valere anche in duecentomila parti di acqua, sarebbe, inoltre, solubile in alcool ed etere, difficilmente nell'acqua (facilmente, secondo BUCHNER, anche in olii grassi), ma senza ogni azione sulla carta di reazione rossa ed azzurra e si dovrebbe quindi considerare come sostanza neutra, e veramente come *glicoside.*

La digitalina di BERNIER sarebbe bianco-grigia, di consistenza cerea, amarissima, solubile in alcool, insolubile nell'acqua, etere, alcali ed acidi, e si tingerebbe in rosso-violetto per acido solforico.

La digitalina di NATIVELLE si presenterebbe sotto forma di aghi bianchi di splendore di seta, sottili, riuniti a modo di raggi o di fasci, di sapore amaro intenso, tardo, ma a lungo durante nella bocca, solubilissimi in cloroformio, solubili anche in 12 p. di alcool a 90° freddo ed in 6 p. di bollente, invece pochissimo solubili in acqua, anche se bollente, ed insolubili del tutto nell'etere e nel benzolo; sono di reazione chimica assolutamente neutra.

Le reazioni attribuite alla digitalina come le più sicure, sono le seguenti. Gli acidi minerali concentrati, in ispecie il solforico, fosforico, nitrico, cloridrico, decompongono la digitalina, e lo stesso fanno gli alcali caustici ancora più prontamente. L'acido solforico tinge la digitalina in bruno, il cloridrico in giallo e poi in verde, il vapore di bromo in violetto. L'acido acetico non la distrugge, ma la scioglie, e l'acido tannico, secondo BUCHNER, dà con essa una combinazione chimica solubile in acqua. Ma tutte queste reazioni sono poco attendibili, per la incertezza della purezza di tutte le digitaline.

La digitalina *si prepara*, secondo WALZ, che ha semplicemente modificato i metodi di HOMOLLE e di HENRY, estraendo le foglie di digitale con alcool, levando questo di nuovo mediante la distillazione, esaurendo l'estratto residuante con acqua, filtrando la soluzione, digerendola con cerussa ed un po' di aceto di piombo; filtrando, precipitando con ammoniaca, filtrando di nuovo, aggiungendo un'altra volta dell'ammoniaca ed una soluzione di acido tannico, col quale mezzo si precipita la combinazione della digitalina coll'acido tannico, separando questa mediante nuova filtrazione, lavandola, trattandola con ossido di piombo di recente precipitato ed aggiungendo poi dell'alcool; così si ottiene una soluzione di digitalina in alcool, che viene filtrata, e se non è ancora incolora, trattata con carbone animale, e se contiene ancora del piombo sciolto, trattata con acido solfidrico per precipitarlo, onde evaporarla in fine, per ottenere la digitalina possibilmente pura.

BUCHNER propone di impiegare i semi di digitale purpurea, trattando questa con etere, onde si ottiene una tintura gialla chiara, che evaporata lascia un residuo oleiforme, che costituisce 40 % del peso de' semi e contiene, oltre pochissima sostanza resinosa, la digitalina in istato quasi puro (?), per cui questa combinazione coll'olio grasso di digitale si potrebbe introdurre in terapia.

LEBOURDAIS prepara la digitalina dell'estratto alcoolico di digitale, precipitando una soluzione acquosa del medesimo con acetato di piombo, ed agitando il liquido con carbone animale depurato, lasciando poi riposare il mescuglio, decantandolo, lavando con acqua distillata il precipitato di carbone, contenente tutto il principio amaro, asciugandolo nel forno secco, trattandolo poi con alcool bollente; il quale alcool evaporato nel bagno-maria, dà un liquido che raffreddato fornisce una massa polverulenta che è la digitalina, che per mezzo di ripetuto trattamento con alcool si può ottenere pura e cristallizzata.

La *digitaleina* (*Digitaleinum*) di NATIVELLE è un corpo amorfo incoloro, di sapore amaro, solubilissimo nell'acqua; si trova nelle foglie e nei semi della digitale.

La farmacia possiede i seguenti preparati della digitale:

1.° *Tintura di digitale comune* (*Tinctura Digitalis ex herba siccata*), che si prepara facendo digerire 1 p. di foglie secche di digitale con 4 p. di alcool rettificato e 2 p. d'acqua distillata; è bruno-verde, e si usa a 5-30 gocce per volta internamente; oltre ciò, si usa esterna-

mente per frizioni a 10-50 gocce. È un buon preparato, forse il migliore di tutti che fornisce la digitale, ed a coloro che negano l'azione cardiocinetica della digitale in certa dose, e che trovano ingiusta ne' vizii cardiaci la mia combinazione della digitale con vino di Marsala, è bene ricordare che anch'essi, usando la tintura di digitale, usano contemporaneamente l'alcool, che, in piccola dose eccitando, rinforza la sistole cardiaca: e se ne trovano contentissimi. Anche nelle infiammazioni acute, però, la aggiunta dell'alcool non è tanto da temersi, quanto ve la temeva SCHÖNLEIN, oggi che la pneumonite metodicamente curata con alcoolici dà risultati di cura meno disgraziati di quelli che dà curata col salasso generoso e cogli altri varii antipiretici ed antiflogistici deprimenti.

2.° *Tintura di digitale fresca* (*Tinctura Digitalis e succo recente*), che si prepara mescolando parti uguali di alcool rettificato di succo recentemente spremuto dalle foglie fresche di digitale. È ugualmente attiva e fors'anche più efficace dalla precedente. Si dà a 5-20 gocce per volta.

3.° *Tintura di digitale eterea* (*Tinctura Digitalis œtherea*), che si ottiene facendo digerire 1 p. di foglie secche di digitale con 48 p. di spirito d'etere solforico; è di colore giallo-verde oscuro e si dà nella stessa dose come la tintura di digitale semplice, ossia alcoolica: ma per l'azione più accelerante che rinforzante l'azione cardiaca dell'etere solforico, non si può impiegare in tutti i casi in cui è indicata la digitale, ma sta meglio in quelli in cui è indicato l'etere, come nelle degenerazioni del miocardio con eccessiva debolezza del medesimo, dove minaccia paralisi del cuore, ma dove appunto perciò la digitale è poco utile od addirittura controindicata.

4.° *Aceto di digitale* (*Acetum Digitalis*), che si prepara macerando 1 p. di foglie di digitale secche in 8 p. di aceto di vino, e si dà a 10-30 gocce per volta internamente. Fu il preparato di digitale favorito di SCHÖNLEIN, specialmente per le malattie infiammatorie. SCHROFF lo usò esternamente per frizioni, e ne ebbe vantaggio *dopo* in un caso di scarlattina con malattia brightica e sopore da due giorni.

5.° *Estratto di digitale* (*Extractum Digitalis*), che si prepara schiacciando e premendo 20 p. di fusti e foglie fresche (erba fresca) di digitale, e ripetendo questo processo con 3 p. di acqua, filtrando i due liquidi separatamente, ed evaporandoli a 4 p.; poi si tratta il residuo per ventiquattr'ore con 4 p. di alcool rettificatissimo, si filtra, e si digerisce e spreme un'altra volta con 3 p. di alcool rettificatissimo: in fine tutti i liquidi filtrati si uniscono e si evaporano alla consistenza di un estratto denso. È bruno-oscuro e si scioglie incompletamente nell'acqua, rendendola torbida e giallo-bruna. Si dà internamente a 2-5-20 centigrm. per dose, e fino a 50-60-80 centigrm. al giorno, in forma di pillole od in soluzione. Vale molto meno della tintura.

6.° *Estratto di digitale secco* (*Extractum Digitalis siccum*), che si prepara unendo parti uguali del precedente estratto di digitale e di destrina: si usa a 5-40 centigrm. per dose e fino ad 1-1 $^1/_2$ grm. per giorno.

7.° *Unguento di digitale* (*Unguentum Digitalis*), che si prepara nel miglior modo, unendo 1 p. dell'estratto di digitale con 8 p. di unguento

semplice; meno bene si prepara digerendo 1 p. di foglie secche di digitale con 2 p. di alcool per dodici ore sotto ripetuta agitazione, e facendo poi bollire questa polta con 6 p. di sugna fino alla completa evaporazione de' liquidi alcoolico ed acqueo. Giova poco o nulla.

8.° *Glicerina digitalinata* (*Glycerinum digitalinatum*), che si prepara sciogliendo 1 p. di estratto di digitale in 10 p. di glicerina, e si adopra in ispecie ne' casi di tumori glandolari sotto la fasciatura, ma senza particolare efficacia. Considerato come mezzo esterno che contiene digitalina, è, però, preferibile all'unguento.

9.° *Granulini* o *Globulini* o *Confettini di digitalina* (*Globuli digitalini*) o *granules de digitaline*, che si vendono in flaconcini, provenienti da Parigi, da HOMOLLE e QUEVENNE, e che ognuno contengono 1 milligrammo della cosidetta digitalina francese di HOMOLLE.

2. *Upas Antiar. Antiaro.*

Upas Antiar.

§ 673.

L'upas antiar agisce per l'*antiarina* ed appartiene insieme all'upas radja (il quale ultimo agirebbe, però, secondo PELIKAN, diversamente, avvicinandosi alla stricnina) ai veleni di freccia dei popoli selvaggi dell'Asia, specialmente dell'Arcipelago indico.

L'upas antiar, come pure l'antiarina, è un *veleno dei muscoli*, ed introdotto direttamente nel sangue e sotto la pelle diminuisce rapidissimamente la irritabilità muscolare, per estinguerla entro breve tempo del tutto. Questa paralisi muscolare colpisce nei casi di ferimento o di injezione ipodermica dapprima i muscoli vicini alla lesione ed all'introduzione del veleno, e da essi poco a poco la perdita della contrattilità si diffonde per tutto il corpo, dopo essersi il veleno assorbito nel sangue e sparso in tutto l'organismo. RUMMO e FERRANNINI dimostrarono pure che l'upas antiar deprime la contrattilità muscolare e la eccitabilità neuromuscolare. Nello stesso modo esso agisce, secondo KÖLLIKER, sul *cuore*, paralizzandolo prontamente e *colpendo proprio il miocardio.*

I *nervi motorii* conservano per più lungo tempo la loro eccitabilità, e talvolta la morte è preceduta da qualche movimento convulsivo. Come si vede, il veleno di freccia asiatico si distingue essenzialmente da quello americano, ossia curare, il quale risparmia i muscoli paralizzando i nervi motorii della periferia. — Il ferimento con upas antiar in dose tossica uccide entro 15-30, e, secondo PELIKAN, anche entro 5-10 minuti.

Anche bagnati o tuffati in una soluzione di upas antiar, i muscoli perdono quasi subito e completamente la loro irritabilità e tacciono all'applicazione della corrente elettrica, mentre i nervi ugualmente trattati, conservano la loro eccitabilità più a lungo che quando sono immersi in acqua pura.

In modo uguale, ma molto più tardi e solo in dosi maggiori, agisce l'upas antiar, se introdotto nello stomaco e nell'intestino.

Intanto all'opinione di tutti gli osservatori precedenti confermata anche dalle esperienze rigorose di KÖLLIKER, secondo cui l'*upas antiar* agisce sul cuore *paralizzandolo*, contradice NEUFELD che vuole aver dimostrato che l'*antiarina* uccide *tetanizzando* il miocardio, ma si noti sopratutto che egli sperimentò unicamente sopra rane, e che i suoi sperimenti non darebbero perciò diritto a credere l'azione dell'antiarina sostanzialmente diversa da quella dell'upas antiar stesso. NEUFELD, cioè, osservò che il primo fenomeno è un' alterazione della diastole del ventricolo cardiaco, rimanendo contratta la sola punta, ed apparendo perciò bianca; poi le pulsazioni del ventricolo si farebbero irregolari, il rilasciamento diastolico (e quindi il suo riempimento) non avverrebbe uniformemente in tutto il ventricolo, la frequenza delle pulsazioni del medesimo diminuirebbe notevolmente, continuando, però, regolarmente e colla normale frequenza le contrazioni degli atrii; così due, e poi tre e quattro contrazioni degli atrii corrisponderebbero ad una sola contrazione ventricolare, finchè il ventricolo si arresterebbe completamente nella sistole, rimanendo vuoto; dopo di che cesserebbero a pulsare anche gli atrii, i quali, però, resterebbero dilatati e riempiti di sangue. La rana continuerebbe a vivere un'altra mezz'ora incirca. E che veramente si trattasse di arresto del cuore per tetano nella sistole, ciò si dimostrerebbe anche coll'applicazione del cianuro di potassio, che non salverebbe la rana dalla morte, ma sciogliendo il tetano del cuore, richiamerebbe alcune pulsazioni con diastole di lunga durata, e finalmente lo proverebbe l'arresto del cuore nella diastole.

RUMMO e FERRANNINI dimostrarono co' loro sperimenti, che l'upas antiar nelle rane in minime dosi arresta in un primo tempo il cuore col ventricolo in sistole, mentre gli atrii continuano a battere, ed in un secondo tempo il ventricolo riprende a battere con lunghe intermittenze, durante le quali gradatamente l'arresto si fa diastolico, come anche la fase diastolica di ciascun battito ventricolare aumenta notevolmente, finchè, diminuendo sempre più la frequenza e l'ampiezza de' battiti cardiaci, il cuore si arresta nuovamente col ventricolo in sistole. Durante la fase in cui il ventricolo si arresta in diastole, l'atropina fa aumentare i battiti cardiaci, diminuire l'ampiezza e la durata della fase diastolica di ciascun battito ed arrestare il cuore col ventricolo in sistole. Le dosi massime producono una rapida diminuzione di ampiezza e di frequenza e qualche accenno di aritmia, dopo di che il cuore si arresta. Negli animali a sangue caldo, tipo il cane, l'upas antiar si comporta precisamente come la digitalina (RUMMO e FERRANNINI).

In *terapia* l'upas antiar e l'antiarina non si sono finora adoperati, ma potrebbero trovare un impiego *forse* ne' varii *stati convulsivi*, specialmente nel *tetano* e negli stati consimili. Sarà, però, sempre necessario di studiare ancor meglio l'azione fisiologica di sì potente veleno, prima di esperimentarlo sull'uomo. I selvaggi usano contro varie malattie il lattice della pianta madre dell'upas antiar come rimedio interno ed esterno (BISCHOFF). Dopo gli studii di RUMMO e FERRANNINI, l'upas antiar potrà impiegarsi anche nella terapia delle *malattie cardiache*.

DOSE. — La dose tossica non essendo neppure ancora bene stabilita, non lo può essere nemmeno la dose terapeutica. Intanto basta sapere che per le injezioni ipodermiche, modo d'impiego migliore per siffatto veleno, si è trovato che 2-4 milligrm. di antiarina uccidono il coniglio rapidamente, e, secondo MULDER, $^1/_4$ milligrm. basterebbe a produrre effetti violenti. Si può dire che sperimentando per la prima volta sull'uomo, si potrebbe prendere l'upas antiar alla dose di 1-2 milligrammi.

L'*upas antiar* è un veleno di freccia dei selvaggi di Java e delle altre isole dell'Arcipelago delle Indie orientali da Bali fino a Timor; e specialmente frequente lo si trova nel nord di Java, da Madura fino alle Filippine, a Celebes e a Borneo.

La pianta che fornisce i componenti principali dell' upas antiar, è l'*Antiaris toxicaria Lesch.* (*Artocarpeae*), albero alto 20-25 metri, dai cui tagli praticati nella corteccia dei rami esce un lattice giallognolo, vischioso, velenoso per antiarina, che si raccoglie mediante un tubo di canna di bambus. Da questo lattice si prepara l'upas antiar, aggiungendovi varie altre sostanze vegetali, e condensandolo lentamente ad una massa resinosa bruno-rossa, molle, che poi si essicca completamente al sole. È interessante che l'upas antiar è l'unico veleno da freccia che si prepara senza ebollizione.

L'*antiarina* (*Antiarinum*) fu scoperta da PELLETIER e CAVENTOU nell'upas antiar e constatata da MULDER nel lattice stesso dell'albero; è una sostanza amara, neutra, cristallina, priva di azoto, che non viene precipitata dall'acido tannico e che ha la formola chimica $C_{48} H_{20} O_{10}$ (GERHARDT).

3. *Foglie, Fiori e Corteccia di Oleandro, o Lauro-rosa.*

Folia, Flores et Cortex Oleandri.

§ 674.

Il principio efficace mio-neuro-cardiocinetico dell'oleandro è una sostanza particolare acre-resinosa, la quale si trova in ispecie abbondante nella corteccia e poi anche nelle foglie, ma non manca del tutto nemmeno nei fiori (LATOUR). Pare che la *oleandrina* di alcuni autori sia identica a questa resina gialla dell'oleandro più o meno pura.

Dopo che già ORFILA aveva trovato che nella maggior parte dei casi di avvelenamento da oleandro il cuore dopo morte si presenta completamente immobile, KURZAK fece altri sperimenti che condussero al risultato, agire l'oleandro potentemente non solo sul cuore, ma anche sulla respirazione e su tutti i muscoli volontarii. Oltreciò, negli uccelli e nei cani i fenomeni dell'intossicamento vengono inaugurati da violente vomiturizioni e vomiti.

Le dosi minori produssero nei conigli una notevole debolezza con tremori de' muscoli volontarii, ed una diminuzione della frequenza e della

energia delle contrazioni cardiache e dei movimenti respiratorii, risparmiando la eccitabilità dei nervi sensitivi e di quelli sensorii. Le dosi maggiori, specialmente quelle letali, produssero pure nei conigli nel primo stadio una grande debolezza in tutti i muscoli volontarii, che poco a poco si spinse fino al grado di completa paralisi, e contemporaneamente un progressivo rallentamento ed indebolimento dei movimenti cardiaci e respiratorii, i primi dei quali discesero nei conigli entro due ore e quindici minuti da 160 fino a 64, mentre i secondi discesero entro un'ora da 60 a 28, diventando in pari tempo superficiali ed eseguendosi finalmente appena ancora a sbalzi. Nel secondo stadio, crescendo la debolezza generale e l'adinamia del cuore e delle respirazioni, si osservano a brevi intervalli brevissimi accessi di spasmi clonici e tonici nella maggior parte dei muscoli volontarii, che si dimostrarono come effetto di un'esagerata eccitabilità riflessa, in quanto che furono provocati in ispecie da leggeri stimoli esterni che influirono sull'animale, o da tentativi dell'animale medesimo a muoversi. Secondo Orfila e Grognier, questi accessi convulsivi prendono talvolta nei cani tutto l'aspetto del tetano. Negli intervalli liberi si mostrò crescente la paralisi dei movimenti volontarii, finchè coll'arresto della respirazione seguì la morte; il cuore presentò a Kurzak un po' di movimento e di eccitabilità ancora per parecchi minuti dopo morte.

Pelikan che si occupò specialmente a studiare l'azione della resina gialla dell'oleandro sul cuore dei rospi, osservò dapprincipio un aumento nella frequenza delle contrazioni cardiache, che, però, era seguito presto da un notevole ritardo delle medesime con aritmia e finalmente da intermittenza; il ventricolo si presentò rigido e vuoto, mentre gli atrii continuavano ancora per qualche tempo a contrarsi. Pelikan osservò che il cuore si paralizzava prima che fosse spenta la motilità volontaria dei rospi. L'estratto acquoso-alcoolico di oleandro, che contiene solo poco della detta resina gialla, ma, invece, contiene altre sostanze ancora solubili nell'acqua, agisce meno energicamente sul cuore, che ne viene paralizzato nella diastole, ma senza perdere la sua eccitabilità sotto l'influenza di stimoli chimici, meccanici ed elettrici.

Negli avvelenamenti avvenuti sull'uomo, furono osservati, oltre il violento vomito ed i disturbi nella respirazione e circolazione, anche lipotimia, convulsioni, apatia generale, afonia, paralisi generale — e talvolta *midriasi*. Morgagni riferisce un caso di suicidio di una signora romana per avvelenamento da oleandro.

La dose tossica per l'uomo pare, secondo Kurzak, essere di 6 grm. dell'estratto di foglie o di corteccia di oleandro.

Nel cadavere si trova forte iperemia da stasi in tutto il sistema venoso e nel cuore destro, secondo Henkel nell'uomo anche iperemia dello stomaco con stravasi sanguigni. L'oleandro affligge specialmente il midollo spinale, meno il cervello, nel che si distingue essenzialmente dalla Wrightia antidissenterica.

Quanto al trattamento dell'avvelenamento da oleandro, bisogna procurare in primo luogo l'evacuazione del veleno introdotto mercè emetici e

purganti, ed anche per mezzo dell'antlia gastrica, dopo i quali rimedii bisogna ricorrere sopratutto agli eccitanti per combattere i fenomeni di paralisi, ed in proposito potranno servire il caffè nero carico caldo, il the di Olanda con rum, il vino di Marsala, le acque aromatiche, l'etere solforico, ecc.

In *terapia* i preparati di oleandro furono proposti da Pelikan come surrogati possibili della digitale, e si darebbero quindi in ispecie nelle *malattie di cuore.* Anche Pouloux, che studiava l'oleandro per istigazione di Dujardin-Beaumetz, vide sotto l'uso dell'oleandro scomparire i fenomeni dell'iposistolia, farsi normale la respirazione, ampio, forte e regolare il polso, crescere le orine (fino a 3 litri per giorno in un cardiaco idropico), dileguarsi gli edemi. Pouloux crede che l'oleandro si potrebbe somministrare sempre agli ammalati con tale frequenza di cuore da non far capire di quale lesione (se valvolare o miocardica) si tratti: in questi casi nei quali la digitale potrebbe anche riuscire nociva, l'oleandro sarebbe sempre utile, od almeno si darebbe senza inconvenienti. Secondo Pouloux, dunque, l'oleandro s'avvicina nella sua azione allo strofanto ed alla digitale, arresta in sistole il cuore se dato in dose velenosa, rinforza il cuore ed aumenta la diuresi nelle iposistolie da affezioni renali o cardiache non compensate, ed ha il vantaggio di non avere azione cumulativa, per cui può continuarsene l'uso per lungo tempo senza timore di nocumento alcuno. Rummo e Ferrannini hanno trovato co' loro sperimenti, che l'oleandro era da classificarsi fra i mio-neuro-cardiocinetici, e, dunque, più vicino alla digitale che allo strofanto.

D'altro canto, Lukomski raccomanda la oleandrina nell'*epilessia;* in un caso da lui curato si ebbe dall'uso di questo rimedio in poi un solo accesso di vertigine il giorno successivo al principio della cura: poi per cinque mesi nessun accesso, dopo i quali il caso si perdette di vista. — Erlenmeyer *sen.*, però, non ne ottenne alcun successo in questa malattia. Gli omeopatici usarono l'oleandro contro le *dermopatie.*

Dose. — La oleandrina, secondo Lukomski, si prescriverebbe alla dose di 1 centigrm. in 400 gocce di alcool, della quale soluzione si somministrerebbero due gocce la mattina e due la sera, vale a dire $^1/_{20}$ de' milligrm. per volta.

Le foglie, i fiori e la corteccia di oleandro provengono dal *Nerium Oleander L.* (*Apocyneae*), pianta crescente selvatica nel mezzogiorno di Europa e coltivata molto nei giardini e sui balconi. Le foglie sono lunghe, lanceolate, intiere, strette, coriacee, lisce, di sopra verdi-oscure, di sotto verdi-grigie, puntate per glandole, fornite di un breve picciuolo e di un nervo mediano sporgente considerevolmente alla faccia inferiore; sono di sapore amaro-acre. I fiori odorano di mandorle amare. La corteccia è liscia, grigia, appena brunognola. — Anche il legno è attivo. — Il veicolo del principio attivo dell'oleandro è il *lattice* contenuto nei vasi latticiferi, abbondanti piuttosto al livello del parenchima corticale del fusto e della radice, immediatamente sotto lo strato sugheroso: questo

lattice abbonda sopratutto nei mesi di maggio e giugno, per cui in questa epoca anche la pianta ha un'azione più efficace.

LATOUR trovò nell'oleandro una *resina gialla acre*, elettro-negativa velenosa (detta da alcuni *oleandrina*, senza essere alcaloide), e non da confondersi coll'oleandrina di LUKOMSKI di cui parliamo più sotto), una *resina bianca* indifferente, cristallizzabile; *zucchero, albumina, clorofilla, acido tannico, cera, grasso* e *sali*. LANDERER vi vuole aver trovato per distillazione anche un olio etereo verde, acre, che produce forte prurito e bruciore nella pelle, ma la cui esistenza è negata da ORFILA e LATOUR. Intanto, sembra che l'oleandro, oltre la resina gialla acre che si scioglie in in alcool, contenga ancora un'altra sostanza attiva, solubile in acqua, giacchè non solo gli estratti alcoolico ed alcoolico-acquoso, ma anche l'estratto acquoso di oleandro, proveniente dall' Algeri, agisce velenosamente, come dimostrò PELIKAN. Ma non sembra che queste altre sostanze ancora sconosciute debbano essere volatili, perchè l'acqua distillata di oleandro, secondo ORFILA, è innocua (la qual cosa, però, è contradetta da LANDERER).

LUKOMSKI preparò delle foglie un *alcaloide*, cui diede il nome di *oleandrina*, (*Oleandrinum*), che sarebbe rappresentato da una massa resiniforme giallognola (probabilmente impura), di sapore amaro, solubile nell'alcool e nell'etere, poco nell'acqua, capace di formare sali non cristallizzabili: sarebbe il principio attivo principale dell'oleandro. — SCHMIEDEBERG, poi, trovò nelle foglie dell' oleandro coltivato ne' giardini della Germania la *neriina* (*Neriinum*), probabilmente identica alla digitaleina, oltre l'amorfa oleandrina, ambedue veleni cardiaci glicosidi. Nelle foglie secche provenienti da Tunisi trovò anche la *neriantina* (*Neriantinum*), di azione analoga alla digitonina e saponina, ma simile alla digitalina.

La corteccia del *Nerium odorum* dell'India orientale contiene, secondo GREENIS, la *neriodorina* e la *neriodoreina*, due principii amari glicosidi e veleni cardiaci.

4. *Rizoma, Radici e Foglie di Gelsemio.*

Rhizoma, Radix et Folia Gelsemii sempervirentis.

§ 675.

Il gelsemio agisce per l'alcaloide *gelseminina* che contiene, e si avvicina nella sua azione all'oleandro.

Presi internamente in grandi dosi, il rizoma, le radici o le foglie di gelsemio, producono una debolezza generale di tutti i muscoli ed il senso subbjettivo di grave postrazione, coll'impossibilità di tener aperti gli occhi (paralisi del levatore palpebrale? sonnolenza semplice?), rallentamento ed indebolimento delle contrazioni cardiache e dei movimenti respiratorii ed aumento delle secrezioni, in ispecie del sudore (HUSEMANN); talvolta si notarono anche rigidità dei muscoli masticatori, disturbi della visione, come ambliopia e specialmente diplopia (CLAAVELAND, NASH, BATCHELOR, MAYES). Causa principale dei disturbi visivi sarebbe la pa-

ralisi dell'apparecchio accomodatore o dei muscoli motori dei globi oculari (Tweedy). Il gelsemio produce anche *midriasi*, paralizzando le fibre circolari dell'iride, e quindi senza un'azione antagonistica contro l'eserina.

Nelle rane si osservano colla invadente paresi di moto anche contrazioni tetaniche somiglianti all'ingrosso a quelle della stricnina, nei piccioni e nei gatti si osservano pure sovente convulsioni prima della paralisi, non che movimenti atassici: ma le dosi grandi producono subito la paralisi. Dalla parte del tubo gastroenterico non si hanno fenomeni costanti od importanti: perfino nei casi di avvelenamento letale mancano la nausea, il vomito e la diarrea, come constata una osservazione di Rezin P. Davis. Nei casi letali la respirazione diventa prima spastica, il polso piccolissimo aritmico e debolissimo da non palparsi, la cute si raffredda, la coscienza di sè si spegne secondariamente, e l'arresto della respirazione e del cuore segna la morte avvenuta.

Anche secondo le ricerche di Moritz, del 1879, la gelsemina agisce sui centri nervosi, e negli animali a sangue caldo produce *dapprima eccitamento, poi depressione* tanto del *cervello*, quanto dei cordoni *motorii* ed in ultimo anche di quelli *semplici del midollo spinale*, determina *tremori accessionali* della testa e degli arti (specialmente degli anteriori) ed *atassia* dei medesimi, diminuisce per *depressione del centro respiratorio* la frequenza delle respirazioni, e solo secondariamente, consecutivamente alla depressa respirazione, deprime anche il cuore ed abbassa la temperatura. Secondo Moritz, dunque, uccide paralizzando la respirazione e sarebbe, dunque, un *pneumoplegico*, benchè si fosse finora considerato da molti come cardioplegico o cardiocinetico.

Importante è pure la sua azione locale sugli occhi: applicata sulla congiuntiva, produce *midriasi dell'occhio solo su cui fu applicata, con paresi dell'accomodazione* (Moritz). Talvolta la gelsemina produce anche *salivazione.*

Nei non rari casi l'avvelenamento dell'uomo per gelsemina osservati nell'America, si constatarono specialmente midriasi, diplopia, ptosi palpebrale, debolezza generale con paralisi motoria di varii muscoli, dispnea, grave cefalea frontale, anestesia, pallore del volto, freddezza della pelle, ed in ultimo rallentamento della respirazione, frequenza dei polsi e collasso, mentre la coscienza di sè rimaneva integra (Mayes, Davies, S. Ringer e Murrell, Tredicke, Hall, Wharton, Sinkler), oppure anch'essa si perdeva (Fronmüller).

Da tutto questo si può desumere, che il gelsemio spiega un'azione molto deprimente sui centri nervosi, sopratutto sul midollo spinale e sul midollo oblungato, specialmente sul centro respiratorio, la cui paralisi è causa dell'asfissia totale. L'eccitabilità riflessa del midollo spinale è dapprima accresciuta, poi paralizzata, quella delle terminazioni nervee e l'irritabilità muscolare vengono depresse solo dalle dosi maggiori, i disturbi del cuore e le modificazioni della pressione sanguigna sono effetti secondarii della paralisi della respirazione. Le rane resistono al gelsemio meglio degli animali a sangue caldo, perchè la respirazione cutanea le ajuta contro la paralisi della respirazione polmonare. Secondo Ott e Raimondi,

la morte sarebbe dovuta primariamente alla paralisi del centro respiratorio, mentre l'arresto del cuore sarebbe soltanto secondario, e così il gelsemio sarebbe più pneumoplegico, che cardioplegico o cardiocinetico.

Assorbiti vengono la gelseminina e l'acido gelsemico rapidamente dallo stomaco ed intestino, ed *eliminati* per le orine (SCHWARZ, RAIMONDI).

Nei casi di avvelenamento si raccomandano per *cura* le injezioni ipodermiche di morfina (HEROQUELLE, GEORGE, SINKLER) e gli eccitanti, specialmente gli alcoolici ed il caffè e thè, la faradizzazione dei muscoli intercostali (BARTHOLOW, MAIN, ROBERTS, SANDERSON) e sopratutto la respirazione artificiale (BERGES, RINGER e MURRELL), la quale è, senza dubbio, il mezzo che più probabilmente può salvare la vita dell'avvelenato, ed in un caso (FRONMÜLLER) la salvò veramente.

In *terapia* il gelsemio si volle raccomandare come narcotico-sedativo in varie *neuropatie*, specialmente nelle varie specie di *convulsioni* e di *neuralgia*, non che come *antipiretico generale*, e specialmente come *antimalarico*. Particolare riputazione il gelsemio si acquistò nell'America come mezzo utile contro il *tetano traumatico* (READ). Fu pure impiegato contro lo *spasmo cerebrale* (*stringimento spastico*) e vantato perfino nella dismenorrea: ma difficilmente prenderà stabile posto nella medicina. — La *gelsemina* si raccomanda da TWEEDY come *midriatico* per diagnosticare le anomalie di refrazione (il disturbo di accomodazione che produce, si dilegua dopo 10-20 ore).

DOSE. — L'*estratto liquido di gelsemio* si dà internamente a 5-10-30 centig. per dose, 3-4 volte al giorno le diverse tinture a 5-20 gocce per dose. — La *gelseminina* come midriatico in soluzione 1-60 d'acqua.

Proviene dal *Gelsemium sempervirens Pers.* ossia *G. tritidum Michx* (*Loganiaceae*), pianta rampicante crescente nell'America settentrionale, negli stati del sud, e conosciuta anche sotto il nome di *gelsomino giallo* (*yellow jasmine*), ma non è da confondersi coi nostri gelsomini (*Jasminum officinale L.* e *J. fruticans L.*), crescenti nell'Europa meridionale ed appartenenti alle *Sapotaceæ Jasmineae Juss.* — Come principio efficace si considerava una sostanza resinoide detta *gelsemio* (*Gelsemium*), di cui la farmacia americana possiede un *estratto liquido di Gelsemio* (*Extractum fluidum Gelsemii*), che si dà a 5-20 centigrm. per volta. Un cucchiajo intiero preso in una volta, può produrre gravi fenomeni di avvelenamento ed anche la morte. Ma si è visto più tardi, che questo gelsemio resinoide non è una sostanza pura, e se n'è separata una *resina inattiva*, un acido detto *acido gelseminico* (*Acidum gelseminicum*), innocuo, molto fluorescente, ritenuto da SONNENSCHEIN e da CH. A. ROBBINS per principio glicoside ed identico all'esculina, e poi un alcaloide, la *gelsemina* o *gelsominina* (*Gelseminum s. Gelsemininum*), che rappresenta il vero principio attivo tossico, e che dopo già estratto da KOLLOCH, si ottenne pure cristallizzabile da GERHARD nel 1881, colla formola $C_{12} H_{14} NO_2$. Le sue reazioni chimiche somigliano molto a quelle della *stricnina*, ciò che può dar luogo a falsi giudizii medico-legali in caso di avvelena-

mento, tanto più che vi ha una certa analogia anche fra gli effetti fisiologici dei due alcaloidi sperimentati su piccoli animali, in ispecie sulle rane. SCHWARZ, però, indicò alcune differenze fino nelle reazioni dei due alcaloidi, cui bisogna attentamente badare, ed inoltre, secondo RAIMONDI, si distingue nelle rane anche il *tetano per gelseminina* da quello *per stricnina* per ciò, che il primo è preceduto da paralisi di moto d'origine centrale, il secondo no, il primo interessa gli arti posteriori più degli anteriori, il secondo ugualmente gli uni e gli altri, il primo dà accessi a maggiori intervalli, come per esaurimento del midollo, il secondo dà un accesso sull'altro quasi senza intervalli, il primo finisce dopo un'ora o poco più, prevalendo poi la paralisi, il secondo può protrarsi per più giorni (RAIMONDI).

5. *Semi di Tanghinia.*

Semina Tanghiniae veneniferae. Cerbera Tanghin.

§ 676.

I principii attivi di questi semi sono rappresentati dalla *tanghicina* a cui si attribuisce la loro azione narcotica, e dalla *tanghinina* che si crede il principio acre irritante della droga.

Secondo gli esperimenti di KÖLLIKER e PELIKAN, il seme di tanghinia spiega sopratutto la sua azione sul *cuore*, che nelle dosi maggiori paralizza in modo simile all'upas antiar, lasciando vuoto il ventricolo; e questa paralisi del cuore è diretta, non mediata da una paralisi dei nervi, perchè avviene anche dopo la distruzione del midollo oblungato. QUINQUAND riconosce pure alla tanghinia un'azione diretta sul cuore, che essa nelle grandi dosi arresta nella sistole, ma, secondo lui, essa uccide non per arresto del cuore, ma costantemente per *arresto della respirazione*, al quale precedono poco prima le convulsioni negli animali a sangue caldo.

Oltreciò, la tanghinia paralizza i *nervi motorii* nella direzione dal centro alla periferia, o, come si dice, in senso *centrifugo*, nel che essa differisce essenzialmente dal curaro, che li paralizza in senso centripeto, e dall'upas antiar che li risparmia od almeno non li colpisce prevalentemente. Finalmente, il seme di tanghinia paralizza tutti i *muscoli volontarii*, nel che differisce dal curaro, ma s'avvicina all'upas antiar. — Secondo OLIVIER, la tanghinia produrrebbe anche una gastroenterite acuta, ed uno dei sintomi di questa è il vomito, ed anche QUINQUAND la vide produrre nell'uomo e nei mammiferi regolarmente, nelle dosi tossiche nausea, vomito, diarrea e tenesmo.

La dose tossica, secondo OLIVIER, sarebbe di oltre $^1/_2$ grammo per un cane di media statura, e lo ucciderebbe entro un'ora. Secondo altri, la medesima sarebbe molto più piccola, di 10 centigrm. incirca. QUINQUAND vide effetti tossici nell'uomo da 15 centigrm. dell'estratto alcoolico-acquoso.

I semi di tanghinia provengono dalla *Tanghinia venenifera Pet. Thouars* (*Apocyneae*), albero del Madagascar, alto circa 10 metri, con

foglie simili all'oleandro; il frutto è drupaceo, giallo, somigliante di fuori al limone, se essiccato bruno, nero, rugoso, splendente; la drupa stessa somiglia a quella della pesca, il seme è piatto, meno ovale della mandorla, composto di due metà di color grigio o grigio-violetto, untuoso, di sapore amaro-acre astringente (ORFILA).

I semi contengono, secondo HENRIY od OLIVIER, *la tanghinina* (*Tanghininum*), sostanza estrattiva, amara, non cristallina, rosso-bruna, solubile in acqua ed alcool, che arrossa la tintura di tornasole, si tinge in verde cogli acidi ed in bruno cogli alcalini; la *tanghicina* (*Tanghicinum*) o *canfora tanghin*, che è una sostanza cristallina bianca, indifferente, ed un *olio grasso* incoloro.

Al Madagascar si usano (FREEMAW) per scoprire delinquenti, ossessi e stregoni! È l'arbitrio di Dio che si manifesta con un vomito efficace, il quale elimina talvolta per tempo il veleno.

6. *Frutti e semi di Tevezia.*

Fructus et Semina Thevetia.

§ 677.

I semi presi in dose piccola non producono sintomi considerevoli; in dose grande producono vomito (senza precedente nausea), senso di irritazione alle fauci, e forte diarrea, poi uno strato di grave sonnolenza senza alterazione della pupilla; la pelle si rende umida e fresca, la frequenza di polso discende di solito a 60 e meno pulsazioni. Questi sintomi furono osservati da BALFOUR e MACLAGAN in due casi di avvelenamento, ne' quali si riuscì, però, a salvare la vita mercè la somministrazione di acquavite con acqua, la ripetuta emesi e diarrea, e l'uso consecutivo di morfina e di senapismi.

La tevetina, che ne sarebbe, secondo gli sperimenti di CARPIO e CERNA, il principio glicoside attivo e velenoso, agisce negli animali a sangue freddo ed a sangue caldo sul cuore, similmente alla digitale, ma spiega, inoltre, un'azione locale irritante sulla pelle e sulle mucose.

In terapia i semi di tevezia godono poco credito, e si impiegano specialmente nelle *febbri intermittenti* come mezzo antipiretico, come quale godono qualche fama anche presso il volgo, così che in Inghilterra sono diventati un rimedio popolare.

Inoltre si usano nella loro patria come rimedio contro le diverse *malattie delle pelle*, specialmente le *piaghe*, ed anche contro le diverse *malattie dell'orecchio;* oltreciò, s'impiegano, assieme a grasso, nelle *emorroidi* (CERNA).

Provengono dalla *Theretia nereifolia* jus (*Apocyneæ*), pianta crescente nelle Antille e nell'America meridionale, nei cui frutti e semi si è trovata da DE VRY (1881) la *tevetina* (*Thevetinum*), che è un glico-

side cristallizzabile, inodoro, di sapore molto amaro, solubile in alcool, poco nell'acqua, insolubile nell'etere, che coll'acido solforico si tinge dapprima in giallo-verde, poi in violetto e finalmente in bruno di ciriegia, per ridiventare verde di smeraldo dopo l'aggiunta di bicromato di potassa. Come la tevetina, così anche il suo prodotto di sdoppiamento, la *teveresina*, agisce come veleno cardiaco e similmente alla digitalina (HUSEMANN e KÖNIG). — Pare sia identica colla *cerberina* (*Cerberinum*), trovata da OUDEMANS nei semi della *Cerbera Odallam Ham.*

WARDEN vi scoperse pure nel 1881 un principio cromogeneo, il *pseudoindicano*, che dà cogli acidi un pigmento azzurro, il *blù di tevetina*, e nel 1882 trovò nei semi ancora un secondo principio velenosissimo di molto amaro sapore.

Identica probabilmente colla tevetina è anche la *tevetosina* (*Thevetosinum*), trovata da HERRERA nella *Thevetia Iccotli De C.*, pianta crescente nel Messico ed ivi conosciuta sotto il nome di *Yoyota* e di *Yoyotli.*

7. *Corteccia di Quebraco bianco. Quebracho blanco.*

Cortex Aspidospermatis Quebracho.

§ 678.

Il quebraco bianco deve la sua azione a varii alcaloidi, i più forti dei quali sono la quebracina, che uccide le rane a 6 centigr. per chilogrm. di rana, mentre l'aspidospermina (che uccide le rane a 17 centigrm.) , la ipoquebracina e quebracamina hanno un' azione più debole (H. HOFFMANN). Secondo HARNACK e H. HOFFMANN, tutti gli alcaloidi del quebraco paralizzano rapidamente la respirazione nelle rane, abolendo l'eccitabilità del centro respiratorio, e lo stesso avviene nei mammiferi dopo un breve stadio di aumento dell'eccitabilità, con aumento anche della frequenza e profondità delle respirazioni. Parimenti tutti gli alcaloidi del quebracho paralizzano nelle rane il muscolo cardiaco, probabilmente dopo pregressa paralisi dei ganglii motorii del cuore, ma l'arresto del cuore avviene dopo quello delle respirazioni e dopo che già in qualche tempo si trova molto depressa l'eccitabilità dei muscoli striati. Anche nei mammiferi l'attività del cuore dura più a lungo di quella respiratoria, e quindi il quebracho potrebbe trovar posto anche fra i pneumoplegici.

I centri nervosi vengono da questi alcaloidi paralizzati; anzitutto, cessano i movimenti volontarii, poi presto anche i riflessi, mentre continua bene la conduzione nervosa lungo i cordoni del midollo spinale nel senso longitudinale. Anche fenomeni di depressa funzione psichica si osservano dopo l'uso degli alcaloidi del quebraco in dosi tossiche.

Tutti gli alcaloidi del quebraco paralizzano rapidamente i muscoli striati delle rane, mentre soltanto l' aspidosamina e l' ipoquebracina paralizzano le terminazioni nervee nei muscoli volontarii, ed è probabile,

secondo Hartnack e Hoffmann, che anche nei mammiferi il quebraco agisca sui muscoli striati direttamente, benchè ciò non sia comprovato.

L'*aspidospermina* di Fraude paralizza alla dose di 1 centig. le rane e rallenta notevolmente l'azione del cuore e le respirazioni, a 6 centig. produce nei conigli dopo otto minuti debolezza generale e dispnea e ripetendo le dosi, uccide con aumento della dispnea e paralisi di tutti i muscoli, ma senza sopore, e gli stessi sintomi produce l'avvelenamento nei cani. — Le dosi medicamentose diminuirebbero, però, la dispnea morbosa nell'uomo (Penzoldt). — Nelle grandi dosi abbassa, secondo Huchard ed Eloy, la temperatura di uno-due gradi ed arrossa notevolmente il sangue venoso. Da quest'ultimo fatto Penzoldt spera invano, che il quebraco bianco potesse determinare il sangue a ricevere e fissare più ossigeno di quello che normalmente assume, e di cederne quindi anche più ai tessuti, soddisfacendo così la loro « sete di ossigeno » in certi stati morbosi con diminuita introduzione d'ossigeno nel sangue per i polmoni.

Se il quebraco in qualche caso giova a vincere l'asma od a togliere la dispnea, non può farlo, secondo la mia convinzione, che *diminuendo la sensibilità del centro respiratorio*, per cui diminuirebbe anche il fatto riflesso dell'eccitamento maggiore e della maggiore frequenza degli atti respiratorii, opinione professata anche da Harnack e Hoffmann, e non già aumentando la capacità del sangue di assumere ossigeno e di cederlo ai tessuti, come pensava Penzoldt. Ma io devo confessare, che nella mia clinica il quebraco non corrispose che raramente ed incompletamente alle speranze in esso riposte dopo le asserzioni degli altri autori: ma non posso guarentire, di aver potuto disporre di preparati perfetti.

Gli altri alcaloidi del quebraco produrrebbero piuttosto aumento di temperatura, convulsioni ed asfissia (Huchard ed Eloy).

La *tintura di quebraco bianco*, alla dose di 1 grm. (corrispondente a $^1/_2$ grm. della corteccia) paralizza completamente le rane nella motilità e nella respirazione, deprimendo pure assai l'attività del cuore; nei conigli le dosi minori producono pure dispnea e paresi degli arti, e le maggiori paralizzano completamente tutti i movimenti volontarii ed uccidono sotto convulsioni e con forte dispnea, senza alterazione evidente della pressione sanguigna e dei polsi, e senza (o con solo leggero e passeggero) abbassamento della temperatura (Penzoldt).

In *terapia la corteccia del quebraco bianco* serve nell'America meridionale principalmente come *antiperiodico*, *antitipico*, nelle febbri e nelle neuralgie; introdotta in Europa, fu clinicamente studiata per la prima volta da Penzoldt, e quindi in forma di *tintura* raccomandata:

1.° nell'*asma bronchiale nervoso*, in quello da *broncostenosi catarrale* ed *enfisema acuto meccanico*, ed in quello *uremico;*

2.° nella *dispnea* degli *ammalati di cuore,* di *pleurite,* di *tisi*, di *enfisema cronico sostantivo:* in tutti questi casi la dispnea verrebbe per più ore diminuita od anche del tutto vinta.

L'*aspidospermina* fu anch'essa sperimentata da Penzoldt sull'uomo,

e spiegherebbe pure su di lui un'*azione antidispnoica*, come la tintura di quebraco, ma molto più debole. — Potrebbe adoperarsi anche come *mezzo antitermico*, e quindi come *antipiretico* nelle diverse febbri; ma astraendo dalla mia convinzione che gli antitermici deprimendo la reazione organica nuocciono più di quanto possano giovare, l'azione dell'aspidospermina in proposito non è abbastanza decisa, nè abbastanza costante, e Bernatzik e Vogl avvertono pure, che l'elevato prezzo di questo alcaloide impedirebbe di generalizzarlo.

Dose ed amministrazione. — In terapia si preferiva regolarmente la *tintura di quebraco bianco*, secondo Penzoldt, alla dose di 1-2 cucchiarini da thè, tre volte al giorno (dose singola corrispondente a 2-4 grm. della corteccia).

La *corteccia di quebraco bianco* (*Quebracho blanco*) è la corteccia del tronco dell'*Aspidosperma Quebracho Schlecht.* (*Apocynaceæ*), indigeno dello stato di Catamarca dell'Argentina. Si trova nel commercio in pezzi grossi 3 centim., quasi piani o semi-canali, colla crosta bruna fortemente screpolata, in parte con formazione di pezzi quadrati, colla frattura grossolanamente granulosa o scheggiata. È caratterizzata dai numerosi nidi e fasci di cellule polimorfe dello sclerenchima e dalle sparse fibre del cambio fusiformi, ingrossate, rotondeggianti sul taglio trasverso, circondate da fibre contenenti cristalli. È di sapore amaro, e contiene acido tannico unito a varii alcaloidi, che sono la *aspidospermina* (*Aspidosperminum*), scoperta nel 1878 da Fraude, e la *quebracina* (*Quebracinum*), la *ipoquebracina* (*Hypoquebrachinum*), la *quebracamina* (*Quebrachaminum*), l' *aspidosamina* (*Aspidosaminum*), e l'*aspidospermatina* (*Aspidospermatinum*), tutte queste scoperte da Hesse nel 1880, ed in parte (come la quebracina e la aspidosamina) anche più velenose della aspidospermina. Contiene, inoltre, *quebracolo* (*Quebracholum*), che si considera come un corpo chimico colesterinoide.

L'*aspidospermina* è un alcaloide cristallizzabile, facilmente solubile nell'alcool e nel cloroformio, meno nell'etere, pochissimo nell'acqua, capace di dare sale di sapore amarissimo coll'acido solforico e coll'acido cloridrico. Si trova nella corteccia fino alla proporzione di 0,17 $^0/_0$.

Degli altri alcaloidi sono cristallizzabili la quebracina, la quebracamina, e l'aspidospermatina, — e sono amorfe la ipoquebracina e la aspidosamina.

La *farmacia* ne possiede fin oggi, oltre l'alcaloide aspidospermina, non ancora ben introdotto in terapia, ed alla cui introduzione si oppongono, oltre il poco vantaggio, ancora le difficoltà pratiche del prezzo elevato e della pochissima quantità disponibile, principalmente la *tintura di quebraco bianco* (*Tinctura aspidospermatis quebraco albi, Tinctura quebracho albi*), la quale, introdotta da Penzoldt, si prepara estraendo per più giorni 10 p. della corteccia polverizzata con 100 p. di spirito di vino, filtrando, evaporando il filtrato, e sciogliendo il residuo in 20 p. di acqua calda; un grammo di questa soluzione contiene i principii attivi di un mezzo grammo della corteccia.

8. *Legno di Lossopterigio o di Quebraco falso o Quebraco colorato. Quebracho colorado.*

Lignum Loxopterygii s. Quebracho spurii.

§ 679.

Questa droga venne in moltissimi casi impiegata sotto il nome di quebraco, perchè sotto questo nome passa anche nell'Argentina: ma appartiene ad un'altra pianta e non contiene nemmeno gli alcaloidi del quebraco bianco.

Intanto, usato per le stesse indicazioni per le quali si adopera il quebraco bianco, diede risultati abbastanza buoni ed anche ottimi a Berthold, Pribram, Krauth, Laqueur, Schütz, Fronmüller, Lutz, ecc.

Si usava l'*estratto di quebraco colorato* (*Extractum ligni Loxopterygii s. Extr. quebraco colorati*), a $^1/_2$-1 grm. per dose, e fino a 5 grm. per giorno, in soluzione acquosa, ed anche spiritosa — oppure la *tintura di quebraco colorato* o di *lossopterigio* (*Tinctura quebracho colorati s. Loxopterygii*), preparata mercè la macerazione di 10 p. del legno in 100 p. d'alcool, filtrazione, evaporazione e soluzione del residuo in 20 p. d'acqua calda; se ne dànno 1-2 cucchiarini da the tre volte al giorno.

Il *legno di quebraco colorato, quebracho colorado*, appartiene al *Loxopterygium Lorentzii Grieseb.* (*Anacardiaceae*), indigeno dello stato Corrientes; ed il suo estratto serve molto, nell'Argentina, come mezzo di concia. È un legno molto pesante, duro, denso, tenace, di colore bruno-rosso, di sapore amaro-astringente; mostra sul taglio lisciato un tessuto fondamentale denso, frastagliato da fini raggi midollari ed in maggiori distanze da sottili strie di parenchima ligneo con numerose aperture di vasi. Nel commercio si trova in forma di schegge o di polvere bruno-rossa. Contiene un corpo simile al catecù, che si trova accumulato in alcune parti lacunari del legno in forma di una sostanza amorfa resinoide (Hesse), ma *non contiene nessun alcaloide* (solo la *corteccia* del tronco, ma non già il legno, contiene, secondo Hesse, due alcaloidi, uno dei quali è la *lossopterigina, Loxopteryginum*).

La *farmacia* ne possiede l'*estratto venale di legno di quebraco colorato* (*Extractum ligni Loxopterygii venale*), che si trova nel commercio in forma di pezzi fragili, friabili, trasparenti agli spigoli, con colore rosso di rubino, risplendenti come di vetro alla frattura, che è concoide; polverizzati dànno una polvere bruno-rossa chiara, di sapore amaro astringente.

9. *Corteccia di Eritrofleo, o di Casca o di Cassa. Sassy-bark. Mancone. Bonzane. Tali. Eritrofleina.*

Cortex Erythrophloei guineensis s. Cortex Casca s. Cassa. Erythrophloeinum.

§ 680.

La casca venne la prima volta in Europa nel 1876, per mezzo di Monteiro, e fu quindi studiata da Lauder Brunton, da Sée, da Pye, e da Rochefontaine. Secondo questi autori, l'estratto acquoso della corteccia agisce sui mammiferi e sugli uccelli come potente veleno, producendo tanto se preso per bocca, quanto se impiegato per injezioni ipodermiche, debolezza muscolare generale e vomito (e preso per bocca anche diarrea), ed uccide sotto convulsioni. Agisce sul cuore, rinforzando nelle dosi terapeutiche le contrazioni cardiache, ed aumentando quindi la pressione generale del sangue, per la quale ragione aumenta anche la diuresi. Harnack e Zabrocki trovarono, che l'eritrofleina produce i fenomeni combinati dell'azione della digitalina e picrotoxina. Nei mammiferi nelle dosi terapeutiche rinforza la diastole, rallenta i polsi, aumenta la pressione sanguigna, per cui riesce utile in terapia: nelle dosi maggiori e tossiche, invece, aumenta la frequenza di polso, diminuisce la pressione sanguigna, perturba la respirazione, produce debolezza muscolare generale, vomito e diarrea, ed uccide gatti e conigli alla dose di 0,005 sotto convulsioni come quelle prodotte dalla picrotoxina.

Il principio attivo della casca, che è l'*eritrofleina*, fu classificato da Rummo e Ferrannini fra i mio-neuro-cardiocinetici, di azione somigliante a quella della digitalina, dell'oleandro e dell'upas antiar, dai quali rimedii si distinguerebbe, specialmente solo per la sua maggiore influenza deprimente sulla contrattilità muscolare e sull'eccitabilità neuromuscolare.

In *terapia* non è stata finora sufficientemente sperimentata, per poterne raccomandare l'impiego nella pratica. Ma Drumont raccomanda la *tintura di casca* nelle *malattie del cuore*, specialmente se complicate con *idropisia* (ed anche nella *nefrite con debolezza cardiaca*) alla dose di 5-10 gocce per volta, ed assicura di averne avuto ottimi effetti. Agirebbe meno prontamente della digitale, ma non avrebbe azione cumulativa.

La casca o cassa o mancone o bonzane o tali o sassy-bark, nomi diversi che ha nel commercio, proviene dall'*Erythrophlœum guineense G. Dom.* (*Leguminosæ*), albero della Guinea e della sierra Leone dell'Africa occidentale dove viene impiegato dagli indigeni per avvelenare le frecce e per i giudizii divini, in quanto che l'infuso fatto di questa corteccia fatto bere all'imputato, ne dimostra l'innocenza, se produce soltanto vomito, e ne attesta, invece, la colpa, se provoca anche la diar-

rea. — Si trova nel commercio in forma di cannuoli duri pesanti, grossi 8 millim., di colore rosso-bruno, con strie longitudinali sulla superficie interna, colla frattura grossolanamente granulosa, inodori, di sapore amaro astringente; producono sternuto quando si polverizzano.

Gallois e Hardy trovarono in questa corteccia un *alcaloide*, in forma di una massa incolora cristallina, solubile nell'acqua, nell'alcool etilico e nell'alcool amilico, cui diedero il nome di *eritrofleina* (*Erithrophlœinum*), e che si trova anche nell'*Erithrophloeum Cumenga* delle Sechelle. Harnack e Zabrocki ottennero dall'eritrofleina, facendola bollire con acido cloridrico forte, un acido privo d'azoto, l'*acido eritrofleinico* (*Acidum erythrophloenicum*), assieme ad un alcaloide, la *manconina* (*Manninum*), che è volatile, di azione somigliante a quella della piridina e della nicotina (almeno sulle rane), e finalmente vi trovarono ancora una terza sostanza di forte potere riducente.

La *tintura di casca* (*Tinctura Cascœ*), finora sperimentata in terapia, si ottiene facendo macerare 1 p. della corteccia in 10 p. di alcool.

SOTTOFAMIGLIA II. — MIOCARDIOCINETICI.

§ 681.

Il più importante rappresentante di questo gruppo è lo strofanto, che fra tutti gli altri cardiocinetici promette meglio di surrogare la digitalina, ed anzi perfino di superarla in que' casi ne' quali la debolezza del miocardio, per troppo avanzata ipotrofia, non permette più alla digitale di spiegare la sua azione benefica, o perfino ne controindica la somministrazione.

Oltre lo strofanto, è da nominarsi qui ancora l'elleboreina, della quale facemmo breve menzione parlando dell'elleboro nero (vedi le pag. 277 e 280 di questo volume).

Secondo gli sperimenti di Rummo e Ferrannini, i miocardiocinetici si comportano similmente ai mioneurocardiocinetici per quanto riguarda l'influenza delle dosi piccole, medie e massime sul cuore della rana e su quello del cane nel periodo terapico e tossico della loro azione, anche rispetto alla non-paralisi del nervo spinale ed all'influenza del taglio dei vago-simpatici, della atropina e della distruzione dei centri nervosi (vedi la pag. 330 di questo volume, § 668).

Solo alcune piccole differenze meritano di essere rilevate. Così la strofantina, al pari dell'elleboreina, diminuisce poco la frequenza delle contrazioni cardiache in proporzione del notevole aumento della pressione endovasale, ciò che è l'opposto della digitalina e degli altri rimedii mioneurocardiocinetici, non che dell'adonis e degli altri neuromiocardiocinetici, ed in relazione con ciò l'eccitamento dei monconi periferici dei vago-simpatici recisi modifica dopo l'uso della strofantina e dell'elleboreina la frequenza ed il ritorno delle contrazioni cardiache e la pressione endovasale molto meno che durante l'azione degli altri due gruppi succitati, i quali diminuiscono la frequenza del cuore più che elevino la pres-

sione endovasale. E pure in relazione con ciò l'atropina disturba meno l'azione della strofantina e dell'elleboreina sulla frequenza e pressione.

Semi di Strofanto.

Semina Strophanthi.

§ 682. — **Parte fisiologica e fisioterapeutica.**

Lo strofanto ispido è un *veleno muscolare* che agisce su *tutti i muscoli volontarii* e sul *muscolo cardiaco*, e su questo anche più che su quelli. Fa cessare in dosi relativamente minime i battiti del cuore, ma in dosi ancora più piccole stimola il muscolo cardiaco e quindi rinforza l'azione. La sua azione sul cuore, conosciuta accidentalmente da Kirk, compagno e medico del celebre viaggiatore Livingstone, fu studiata la prima volta da Pelikan nel 1865, e dopo anche da Valentin, Carville e Sharpey, sperimentalmente sugli animali; ma il valore pratico dei preparati dello strofanto, e specialmente della tintura di strofanto e della strofantina, per la terapia fu stabilito soltanto dagli sperimenti sugli animali e sull'uomo istituiti da Fraser, il quale constatò, che lo strofanto diminuisce la frequenza delle contrazioni cardiache, regola l'attività del cuore, rinforza la sua azione, e quindi accresce la pressione sanguigna ed aumenta anche la diuresi. Tutto questo lo strofanto l'otterrebbe per la sua diretta influenza sul cuore, con minima influenza sugli elementi contrattili dei vasi, e talvolta con abbassamento della temperatura. In generale, dunque, lo strofanto agirebbe similmente alla digitale, ma ne differirebbe specialmente per la grande prontezza, la rapidità della sua azione, la maggior durata della medesima, la mancanza di ogni cumulazione degli effetti velenosi e la mancanza anche di perturbamenti gastro-enterici. Lo strofanto darebbe, dunque, tutti i vantaggi della digitale, senza gli inconvenienti della medesima.

Le osservazioni di Drasche (1) e le *mie proprie* confermano in generale quelle di Fraser. L'azione dello strofanto sul cuore è veramente pronta ed energica, la sistole diventa più rapida e più forte, la diastole più lunga, senza che si contraggano i vasi, e quindi scompajono anche rapidamente tutte le sofferenze che dipendevano dalla perturbata azione del cuore. L'ambascia, la fame d'aria, e come io più volte vidi nei casi di angina del petto da ipotrofia cardiaca (non troppo avanzata, s'intende), anche i dolori neuralgici del plesso cardiaco (la sternalgia, la stenocardia, ecc.), migliorano presto o finiscono del tutto e non ritornano così subito; la scarsezza delle urine e l'idropisia da stasi si risentono ugualmente e molto prontamente di questo benefico effetto, e le orine crescono rapidamente in quantità e le idropisie si dissipano. Tanto in casi privati come nella mia clinica vidi arrivare la quantità delle orine a tre

(1) Prof. Dr. Drasche, *Über die Wirkung des Strophanthus auf das Herz.* Nei Wiener mediz. Blätter 1887.

litri e più nelle ventiquattr'ore e prosciugarsi l'infermo entro pochi giorni, e dissiparsi i fenomeni della così detta uremia, e tutto ciò senza alcuna irritazione dei reni.

Drasche afferma, però, di aver osservato abbastanza spesso anche degli inconvenienti spiacevoli o perfino nocivi, che lo strofanto, e specialmente la tintura, produceva, in ispecie bruciore forte nelle fauci dello stomaco, inappetenza, nausea, cattiva digestione, e perfino vomito e diarrea, e talvolta il senso di calore interno e di uno spiacevole eccitamento generale, oppure di una generale prostrazione: per la quale ultima Drasche raccomanda, nell'amministrazione dello strofanto, di badare se l'infermo non soffra forse una grande debolezza e relativa insufficienza dei muscoli respiratorii, che per il rimedio potesse venire pericolosamente accresciuta. Kiernan, d'altro lato, asserisce, che negli uomini pingui col cuore grasso lo strofanto produce talvolta effetti cumulativi.

Secondo le esperienze di Traversa fatte pure sugli animali, le dosi minime produrrebbero fenomeni opposti a quelli dati dalle dosi medie e grandi terapeutiche: le minime, cioè, prolungherebbero sempre più le diastoli, finchè il cuore si fermerebbe turgido di sangue in diastole, mentre le medie e le grandi medicamentose rinforzerebbero e prolungherebbero le sistoli, fino a che il cuore si arresterebbe impicciolito, pallido, contratto come per spasmo in sistole. Da ciò si spiegherebbe in qualche modo l'azione rinforzante le contrazioni cardiache, che esercitano le dosi terapeutiche nell'uomo, e sopratutto nei casi di ipotrofia del miocardio.

Le interessanti ricerche di Rummo e Ferrannini sulla strofantina comparata cogli altri cardiocinetici, dimostrarono che la medesima *nelle piccole dosi terapiche aumenta anzitutto considerevolmente la pressione endovasale, molto più della digitalina, dell'adonis* e degli altri farmaci a questi affini, *e diminuisce la frequenza delle contrazioni cardiache,* meno però, relativamente, che la digitalina. L'aumento della pressione endovasale è dovuto ad un eccitamento uguale del miocardio e dei centri nervosi vasocostrittori del bulbo. — Nelle *dosi più grandi, di azione tossica,* la strofantina finisce coll'abbassare la pressione endovasale ed aumentare la frequenza delle contrazioni del cuore, che presentano pure alloritmie ed intermittenze fino all'arresto del cuore. — *Nelle dosi massime* poi produce quasi subito gravissimi fenomeni tossici fino all'arresto del cuore coi ventricoli ed atrii in diastole.

La contrattilità muscolare e l'eccitabilità neuro-muscolare vengono dalla strofantina depresse, mentre il nervo spinale non si mostra mai paralizzato dalla medesima (Rummo e Ferrannini).

Lo strofanto spiega anche un'influenza, nelle dosi maggiori ma non mortali, sulla temperatura degli animali, abbassandola di 1-2 gradi (Rovighi), cosa già intraveduta da Fraser, e verificata poi da molti altri su ammalati febbricitanti.

§ 683. — Parte clinica.

Da tutte le precitate osservazioni si può conchiudere, che lo strofanto e la strofantina elevano notevolmente il lavoro meccanico del miocardio, aumentando la pressione endovasale ed accrescendo la quantità di sangue spinto nel circolo, e quindi ingrandiscono l'effetto utile delle contrazioni cardiache, sopratutto nelle cardiopatie con mesosistolia ed iposistolia, quando, cioè, la diminuzione del lavoro meccanico e dell'effetto funzionale del miocardio è dovuta allo *stancamento*, all'*esaurimento nutritizio del muscolo cardiaco, senza che esso, però, materialmente sia degenerato.* In casi siffatti, colla maggiore o minore diminuzione della frequenza delle contrazioni cardiache, e senza preciso rapporto colla medesima, cresce l'ampiezza delle pulsazioni arteriose sovente del doppio e perfino del triplo, e *la diuresi aumenta anch'essa del triplo ed anche del quadruplo, e spariscono rapidamente e completamente gli edemi, le asciti e le ipostasi polmonari*, come si vide sugli ammalati della mia clinica e su altri della mia clientela privata, *specialmente ne' casi di pericardite sierosa e di dilatazioni cardiache dopo pericarditi*, nei quali l'infermo jeri sull'orlo della tomba, l'indomani si trovava fuori dell'imminente pericolo di paralisi cardiaca, e dopo qualche altra settimana poteva lasciare il letto e la poltrona, e camminare per la stanza ed uscire pei campi e dichiararsi guarito. — Ma anche nei casi di cardiopatia meno facilmente correggibile per esistenti vizii strumentali del cuore, lo strofanto e la strofantina spiegano quella loro favorevole azione almeno per parecchi giorni dopo la loro somministrazione, e sollevano quindi grandemente l'infermo, senza produrre fenomeni di intolleranza da parte di qualsiasi funzione dell'organismo. Solo *nelle stenosi* (*mitralica ed aortica*) l'aumento dell'energia di contrazione del miocardio non riesce, nè per le condizioni meccaniche può riuscire, a spingere il sangue nella desiderata maggiore quantità e colla pressione proporzionatamente aumentata: in questi vizii la digitale, che diminuisce maggiormente la frequenza delle contrazioni e quindi accresce di più l'intervallo fra l'una e l'altra, permettendo ad una maggiore quantità di sangue di passare l'orificio ristretto fra l'una e l'altra sistole, sarà sempre più utile dello strofanto, che diminuisce decisamente meno la frequenza dei polsi.

Nelle *degenerazioni materiali ed avanzate del miocardio* lo strofanto non riesce ad aumentare abbastanza il lavoro meccanico del miocardio ed il suo effetto sulle varie funzioni dell'organismo: e riesce naturalmente tanto meno, quanto più è avanzata la degenerazione. E per ragione opposta non produce nemmeno un aumento sensibile di questo lavoro meccanico del cuore e della diuresi nell'*uomo sano*, e non giova negli ammalati con *ipersistolia cardiaca,* perchè in questi casi il cuore abbastanza o troppo forte fa da sè quello che lo strofanto ottiene in un cuore indebolito. Per la stessa ragione non giova nei *vizii valvolari accompagnati da ipertrofia del cuore vera*, finchè la medesima compensa da sè il vizio (dove riesce, invece, spessissimo la digitale), nè in quelli

complicati con *ipertrofia spuria* che significa degenerazione del miocardio, nè nell'*ipertrofia cardiaca da nefrite cronica,* dove la ipertrofia è parziale e combinata *con parziale ipotrofia* da degenerazione del muscolo.

Lo strofanto, insomma, preconizzato probabile farmaco di gran valore già da LIVINGSTONE, è il rimedio potente della *stanchezza*, dello *spossamento*, dell'*esaurimento funzionale del muscolo cardiaco*, e giova quindi tanto nei *vizii valvolari*, dove questi per gli sforzi a cui hanno obbligato il cuore, hanno troppo stancato il miocardio, quanto nelle *dilatazioni da accresciuta pressione intracardiaca*, quando la dilatazione è conseguenza della diminuzione dell'energia muscolare del cuore, della debolezza delle contrazioni per spossamento, come può avvenire in una *pneumonite* o *pleurite acuta* — quanto ancora in quei casi di *sfiancamento del muscolo cardiaco*, che sono risultato dell'imbibizione sierosa collaterale di una *endocardite* o *pericardite*, od anche di una *nefrite*, e che si verificano anche nelle gravi *anemie*, specialmente dopo sforzi muscolari eccessivi — e quanto finalmente perfino nelle *degenerazioni del miocardio purchè siano incipienti* (cioè parziali e punto avanzate) e compensabili da un aumento di energia parziale del miocardio nelle fibre ancora sane.

Anche PORTEOUS, DANA, A. A. SMITH e ROBINSON trovarono, al pari di me, utilissimo lo strofanto nelle malattie cardiache, e specialmente per la diuresi nelle idropisie dipendenti da disturbi della circolazione.

Nelle *stenosi,* invece, nelle quali si tratta anzitutto di diminuire la frequenza delle contrazioni cardiache, per lasciare più tempo al passaggio del sangue, acciochè tra una sistole e l'altra una quantità di sangue maggiore possa attraversare l'orificio ristretto e quindi vuotarsi più completamente o più completamente riempirsi il ventricolo, lo strofanto sarà sempre inferiore alla digitale.

Come *antitermico* lo strofanto ispido (in forma di tintura) è stato sperimentato con successo nella *tubercolosi polmonare* con febbre elevata, dove ROVIGHI e VALISNIERI, FORLANINI, KURZ, POULET ed altri ne ottennero ottimo effetto, senza lamentarne alcun inconveniente. Anche DRASCHE e CSATARY ne videro fugace effetto antitermico in diverse malattie febbrili, e CAMPBELL BOYD ne ottenne l'abbassamento della temperatura perfino in un caso di grave infezione carbonchiosa. PINS, invece, e HAAS non ne videro alcun effetto nelle diverse malattie febbrili, nè io potrei riconoscere allo strofanto alcuna azione antipiretica, salvo l'abbassamento della temperatura per avvelenamento incipiente dell'organismo.

DOSE. Io soglio prescrivere la tintura di strofanto alla dose di 5-6 gocce per volta, ogni tre-quattro ore, finchè si ottiene il rinforzamento delle contrazioni cardiache, oppure la strofantina della casa *Merck* di Darmstadt, che serve ad un milligrammo per volta, due-tre volte nelle 24 ore, per injezione ipodermica, od anche per uso interno.

Le seguenti formole possono servire per esempio alle ordinazioni:

P. Tintura di strofanto 1,00—3,00
Acqua distillata 180,00
Sciroppo di Cedro 20,00
D. S. Ogni due ore due-tre cucchiai.

P. Strofantina 0,002—0,005
Acqua distillata 200,00
Sciroppo di Menta 50,00
D. S. Ogni due ore due-tre cucchiai.

Porteous, però, vorrebbe che prescrivendo la tintura di strofanto si cominciasse a saggiarla con non più di 3 gocce per volta, perchè in una signora ne vide effetti eccessivi sul tratto intestinale, vomito e diarrea dopo sole 4 gocce.

§ 684. — Parte farmaceutica.

I semi di strofanto provengono dallo *Strophanthus hispidus* (*Apocynaceæ*), pianta rampicante crescente nelle basse pianure dell'Africa occidentale e centrale, ricca di fogliame e di fiori gialli. Gli indigeni, triturandoli con acqua da formarne una polta, preparano di questa un forte veleno per le loro frecce, cui si dànno nomi diversi, come quelli di *inè*, *combè* ecc., veleni, del resto, che, secondo i diversi loro nomi, sembrano dovuti anche a diverse specie di *Strophanthus*, non ancora bene distinte scientifica mente. Questo veleno si dice aumenti di potenza col tempo, probabilmente in seguito alla formazione di nuovi corpi chimici velenosi per la fermentazione, e quindi le frecce avvelenate con una polta di strofanto più fresca ucciderebbero meno presto e meno sicuramente di quelle avvelenate con polta di strofanto più vecchia, che farebbe tramortire rapidamente l'animale colpito, la cui carne poi si mangerebbe senza nocumento, dopo instillato nella ferita il succo di boabab (Drasche).

Nel commercio si trovano i così detti pods, che sono i frutti della pianta, silique, cioè, lunghe 3-4 decimetri, e contenenti 150-200 semi ognuna.

I semi di strofanto sono caratterizzati da un pappo a peli mirabilmente lunghi, hanno un colore bruno-verde e sono di sapore amarissimo, contengono come principio efficace e velenoso un glicoside, la *strofantina* (*Strophanthinum*), cristallizzabile, di colore bianco-lucente, solubile in acqua ed alcool, che si ritrova anche, ma in molto minore quantità, nelle foglie della pianta (Drasche).

La farmacia ne possiede la *tintura di strofanto* (*Tinctura seminum Strophanthi*), la quale, secondo Fraser, si prepara digerendo 1 p. di semi, previamente privati mercè etere del loro contenuto oleoso, in 20 p. di alcool rettificato. È di colore verde pallido, di odore particolare « narcotico », di sapore molto amaro e persistente, solubile perfettamente nell'acqua; si tinge all'aggiunta di acido solforico concentrato in verde e poi in rosso bruno.

SOTTOFAMIGLIA III. — NEUROMIOCARDIOCINETICI.

§ 685.

I neuromiocardiocinetici, fra cui meritano di essere nominati in primo luogo l'adonidina e la convallarina, agiscono similmente ai mioneurocardiocinetici. Specialmente s'avvicinano nel loro modo di agire all'upas antiar, all'oleandro ed all'eritrofleina, con, cioè, arresto diastolico nel secondo tempo d'azione delle dosi minime nelle rane, annullato dall'atropina, e con notevole aumento della fase diastolica nei cani per le dosi medie nel periodo terapico nei cani. Elevano, inoltre, la pressione endovasale, similmente alla digitalina ed all'oleandro, un po' meno in proporzione della notevole diminuzione della frequenza delle contrazioni cardiache, ed il taglio de' vagosimpatici e l'eccitamento dei rispettivi monconi periferici modificano dopo la loro somministrazione notevolmente la frequenza ed il ritmo delle contrazioni cardiache e la pressione endovasale, specialmente nel periodo tossico, anche più di quanto avviene dopo la somministrazione della digitalina e dell'oleandro (Rummo e Ferrannini).

1. *Erba d'Adonide vernale, o Adonide primaverile.* *Adonis vernalis.*

Herba Adonidis vernalis.

§ 686. — **Parte fisiologica.**

Il principio dell'adonide vernale è l'*adonidina*, che, però, non è entrata ancora nel numero degli alcaloidi impiegati in terapia.

L'adonide vernale, antico rimedio popolare contro le idropisie in Russia, attirò l'attenzione di Botkin e Bubnow, e trovato utile da questi nelle malattie cardiache e renali, fu raccomandata nel 1884 da Altmann come un rimedio regolatore del cuore nel senso della digitale, che aumentasse la forza e diminuisse la frequenza delle contrazioni cardiache, e Michaelis e Lublinski fecero eco alle osservazioni rispettive: Lublinski, poi, oltre che nelle malattie del cuore, trovò l'adonide utile anche nella nefrite parenchimatosa con edemi generali: la giudicò non capace di sostituire la digitale nelle malattie cardiache, benchè l'avesse trovata più efficace riguardo all'azione diuretica: però, disturberebbe troppo le vie digerenti, e non diminuirebbe la frequenza dei polsi abbastanza: la si potrebbe perciò usare anche ne' casi con polsi poco frequenti, ed alternare colla digitale dopo ottenuta la rarità dei polsi. Lenhartz ne lodò pure assai l'azione diuretica, e la trovò utile nelle malattie renali e ne' vizii cardiaci. Leyden constatò, che l'adonide manca dell'azione regolatrice sul cuore, non rende i polsi più rari come la digitale, non favorisce abbastanza la compensazione de' vizii cardiaci: ma potrebbe essere usata con profitto ne' casi di grande debolezza del cuore e di rarità e lentezza dei polsi, dove sarebbe

controindicata la digitale, e non sarebbe a temersene nè il collasso, nè la paralisi del cuore.

Nelle dosi minori, di 1-1 $^1/_2$ grammo, l'adonis vernalis impiegato in infuso agisce come ogni altro rimedio amaro, favorendo piuttosto l'appetito e regolando la digestione per il suo potere antifermentativo. Nelle dosi maggiori, di 2-4 grammi, produce un aumento della secrezione salivare e talvolta anche vomiturizioni (non però vomito), ed inoltre provoca una leggera diarrea con feci molli, commiste con liquido sieroso, e talvolta accompagnata da leggeri dolori viscerali.

Il principio attivo dell'adonide vernale viene presto assorbito nel sangue, e spiega quindi rapidamente la sua azione sull'attività del cuore. Ed in proposito le dosi terapeutiche di 2-5 grammi in infuso *aumentano l'energia del miocardio*, rinforzando quindi i polsi, e rendendoli anche più celeri e più pieni, e diminuendo la loro frequenza, quando erano precedentemente non solo molto frequenti, ma anche molto deboli. Questa influenza dell'adonide sulla frequenza dei polsi, constatata da *me* come già prima da Bubnow e da Luzzatto, non si verifica del resto mai, come *io* osservai, ne' casi di frequenza anormale per febbre o per ipercinesi cardiaca, ma solo ne' casi di vizii valvolari non compensati o di stanchezza miocardica senza vizio valvolare. Dove non c'è un vero indebolimento della forza muscolare del cuore, la frequenza delle contrazioni non viene punto influenzata dall'adonide; però, anche ne' casi in cui era più manifesta la diminuzione, non raggiungeva mai quella prodotta dalla digitale. Traversa, invece, non riuscì di constatare un'influenza dell'adonide sulla frequenza dei polsi; solo l'uso prolungato per molte settimane, per quaranta-sessanta giorni, diede a lui una diminuzione della frequenza de' polsi, che egli credè non dovuta all'azione diretta del rimedio, ma alla diminuzione degli ostacoli alla circolazione, ed in ispecie al riassorbimento frattanto avvenuto degli edemi e delle idropi-asciti.

L'adonide riesce pure secondo le mie osservazioni cliniche, a *regolarizzare il ritmo delle contrazioni cardiache*, quando questo per la *stanchezza del muscolo* del cuore è alterato: non ha, però, *nessuna influenza sull'aritmia d'origine nervosa, nè su quella dipendente da degenerazione del muscolo cardiaco:* ciò che spiega, perchè alcuni autori, come Traversa, gli attribuiscono un'azione sul ritmo cardiaco, ed altri, come Luzzatto, non hanno visto finire l'aritmia del cuore per l'uso dell'adonide; in ogni caso, però, per l'influenza sul ritmo l'adonide resta inferiore alla digitale, la quale produce più facilmente anche le alloritmie.

« L'adonis vernalis nelle dosi medicamentose *accresce la pressione laterale sulle pareti delle arterie, diminuendo quindi la pressione sanguigna nei capillari e nelle vene* » (Traversa), e ciò appunto per la cresciuta energia del muscolo cardiaco, e per conseguenza *favorisce la secrezione renale* ed *aumenta la quantità delle orine*, mentre *promuove il riassorbimento dei trasudati*, facendo così scomparire gli edemi e le idropi asciti, e *facilita in generale anche l'assorbimento degli essudati prevalentemente sierosi*. Mercè l'azione dell'adonis vernalis sul cuore, vengono superate le stasi periferiche, e quindi il sangue percorre con mag-

giore facilità la rete capillare tutta dell'organismo, e quella dei reni in particolare, colla diminuita pressione sanguigna nei capillari viene favorito il riassorbimento da un lato, e colla maggiore pressione e quantità del sangue che attraversa nell'unità del tempo i gomitoli malpighiani dei reni, viene dall'altro lato aumentata la quantità delle orine. L'*azione diuretica* dell'adonis vernalis e quella relativa all'*assorbimento* dei trasudati od essudati è, dunque, un'azione indiretta, dovuta specialmente, e probabilmente per intiero, all'influenza cinetica dell'adonis sul cuore, al regolarizzamento della circolazione, all' abolizione della stasi. Perciò nei casi in cui non v'ha insufficienza muscolare del cuore, ma le sistoli sono abbastanza forti, e non troppo frequenti, l'adonide non aumenta la diuresi, ed anche ne' casi di debolezza del miocardio l'aumenta solo per alcuni giorni, fino a che, cioè, il muscolo cardiaco si è rinforzato, la frequenza diminuita, e gli edemi si sono assorbiti: dopo rinforzato il cuore, la diuresi diminuisce tornando alla norma. Naturalmente, sull'uomo sano, che ha il cuore regolarmente forte e che non beve eccessivamente, quest'azione diuretica dell'adonis non si può nemmeno esplicare, perchè il sangue che non contiene più acqua, non può dare più urina. È precisamente negli idropici e negli ammalati con essudati sierosi, ne' quali il riassorbimento di molto siero aumenta l'acqua nel sangue e quindi, assieme all'acceleramento della corrente sanguigna attraverso i reni, assicura l'effetto dell'aumentata diuresi.

Le orine accresciute dall'azione dell'adonide conserverebbero, secondo Lublinski e Michaelis, il loro peso specifico abbastanza alto, da 1018 a 1022, e ciò sarebbe dovuto, in base alle osservazioni di Bubnow, ad un aumento di urati e cloruri: secondo le osservazioni di altri, però, fra cui Luzzatto ed *io stesso*, le orine sono di solito tanto meno dense, quanto più abbondanti, in ispecie ne' casi di edemi da malattie del cuore: solo in qualche caso di pleurite essudativa trovai il peso specifico relativamente all'aumento quantitativo abbastanza alto.

Se, però, nessuna ragione vi ha finora, secondo, cioè, i risultati finora ottenuti dagli studii sperimentali, di ritenere che l'adonis vernalis agisca anche in qualche modo più esplicito sui reni, da favorire la diuresi più direttamente ed in certo qual modo indipendentemente dalla sua azione sul cuore, pure nemmeno si potrebbe negare assolutamente ogni possibilità di influenza sui reni stessi, giacchè è da notarsi, che coll'adonis si vede crescere bensì la diuresi, ma mai la diaforesi, che pur dovrebbe aumentare alquanto, se l'adonis giovasse alla prima soltanto regolarizzando l'azione del cuore.

È da notarsi, che in qualche caso l'adonide vernale produce *fenomeni d'intolleranza*, fra cui sono specialmente a ricordarsi la *nausea*, il *vomito*, la *diarrea*, i *dolori viscerali*, che possono essere dovuti ad una irritazione del canale digerente, ma in parte almeno possono essere anche, come opina Luzzatto, attribuiti ad un'irritazione dei vaghi: sono in generale, però, più rari che dopo la digitale.

L'azione dell'adonide finisce presto dopo la sua sospensione, non è (almeno per l'infuso) così prolungata, come quella della digitale, nè cu-

mulativa (salvo lo fosse, secondo ESPINA, per l'adonidina). Si può quindi usare più a lungo e continuamente che la digitale, a cui un'azione cumulativa non può negarsi.

L'adonidina, secondo ESPINA, ha un'*azione cumulativa* distinta, arrivando, dopo l'uso prolungato, a deprimere l'azione cardiaca, da imporre la sua sospensione ogni 4-5 giorni: per il resto agisce come l'adonide, regolarizzando le contrazioni cardiache, aumentando la tensione delle arterie, accrescendo la funzione dei reni (ESPINA).

Confrontato colla digitale, l'adonide non arriva facilmente a diminuire la frequenza dei polsi fin sotto la norma, come riesce quella, nè ad influenzare ugualmente il ritmo cardiaco, sembrando le alloritmie più frequenti dopo la digitale che dopo l'adonide (LUZZATTO): spiega, invece, un'azione diuretica più manifesta che la digitale, benchè sempre in massima parte, se non per intiero, dipendente dall'influenza sul cuore, e tanto l'influenza sulla forza e sul ritmo del cuore, quanto quella sulla funzione renale, si manifesta più prontamente ne' primi giorni, e si sostiene per qualche giorno, continuandosi il rimedio, ma non cresce successivamente, e sospeso l'adonide, si perde presto: mentre l'azione della digitale sul cuore, e secondariamente sui reni, in principio più lenta non solo cresce sotto l'uso continuato del rimedio, da renderne necessaria la sospensione, ma continua per qualche giorno anche dopo sospesa la digitale.

Dove poi occorre anzitutto la diminuzione della frequenza delle contrazioni cardiache, come specialmente nelle *stenosi*, la digitale sarà sempre preferibile all'adonide, e lo stesso vale per i casi di maggiore aritmia cardiaca.

Posso, inoltre, sottoscrivermi al giudizio di LUZZATTO, che l'adonide non eccede mai nei proprii effetti, e non oltrepassa mai l'azione terapeutica, come succede talvolta colla digitale; accresce la diuresi non più di quanto giovi al ristabilimento della circolazione, rallenta il polso solo entro limiti fisiologici, non produce mai l'eccessiva lentezza de' polsi come la digitale.

§ 687. — **Parte clinica.**

In terapia si è impiegato finora di preferenza, anzi quasi esclusivamente, l'infuso di adonide vernale, perchè l'azione potentissima e cumulativa dell'adonidina ne ha sconsigliato in generale l'uso nell'uomo, e solo pochi fin oggi si sono azzardati, come ESPINA, di prescriverla agli ammalati. LEYDEN sconsiglia esplicitamente l'uso dell'adonidina in terapia, perchè n'è troppo incerta l'azione, e n'è, inoltre, difficile la soluzione nell'acqua.

I risultati delle sperienze sugli animali e più ancora la esperienza pratica indicano l'adonide vernale (ed indicherebbero, secondo ESPINA, anche l'adonidina) specialmente:

1.° Nelle *malattie cardiache*, *nelle quali il disturbo della circolazione dipende dalla stanchezza, dall'esaurimento funzionale del miocardio*, purchè questo per lo stato della sua nutrizione *sia ancora ca-*

pace di contrazioni più energiche, più forti. È appunto in questi casi, sia che la debolezza delle contrazioni dipenda da semplice esaurimento muscolare, come si osserva in certe ipertrofie con sfiancamento e dilatazione del cuore, sia che la medesima risulti dalla sproporzione tra la forza del muscolo sopraffaticato e l'ostacolo da vincersi, come avviene nelle insufficienze valvolari e nelle stenosi degli orificii con disturbata compensazione da parte del miocardio: è appunto in questi casi, che l'adonis vernalis può riuscire e riesce utile accrescendo l'energia del miocardio, rinforzando le contrazioni cardiache, diminuendone la frequenza, aumentando la pressione nelle arterie, togliendo la stasi nei capillari, e quindi diminuendo la dispnea e le palpitazioni, dissipando tutti i fenomeni nervosi possibilmente dipendenti dalla stasi endocranica, come vertigine, agitazione, allucinazioni, vaniloquii, delirii, tremori, ecc., promuovendo l'assorbimento dei trasudati, sopprimendo l'albuminuria da stasi nei reni, aumentando la secrezione delle orine. Se l'adonis per la sua azione diuretica può veramente ritenersi superiore alla digitale, è, però, sbagliato assolutamente considerarlo tale per l'influenza sui vizii cardiaci stessi, e sul ristabilimento della circolazione e sui compensi del vizio; e specialmente nelle stenosi atrioventricolari od anche aortiche, nelle quali tutto dipende dal rallentamento della circolazione, dal numero diminuito delle contrazioni cardiache, l'adonis non potrà mai gareggiare colla digitale, che in questi casi resta assolutamente il rimedio sovrano ed impareggiabile. Sopratutto nella *stenosi dell'orificio atrio-venricolare sinistro*, dove importa anzitutto allungare l'intervallo tra una sistole e l'altra, per facilitare così il *riempimento* del ventricolo, l'adonis non può mai superare in effetto utile la digitale, mentre nella *stenosi dell'orificio aortico* può più facilmente giovare rinforzando la contrazione del ventricolo, e favorendo così il suo *vuotamento* mercè l'acceleramento della corrente attraverso l'orificio ristretto, semprechè la stenosi non sia tale da non ammettere simili compensi.

2.° Negli *essudati pleuritici prevalentemente sierosi*, nei quali più volte ho visto giovare l'adonis vernalis promuovendo l'assorbimento ed accrescendo la diuresi, dopo che si era esaurito il progresso del processo flogistico. Finchè questo progredisce, nessun rimedio può giovare aumentando le secrezioni, specialmente non può accrescere la diuresi, mentre più facilmente accrescerà forse la diaforesi. Ma dopo esaurito il processo attivo, quando si tratta di far riassorbire l'essudato sieroso e di promuovere a questo scopo la diuresi, l'adonis giova realmente, ed in molti casi il suo effetto è miracoloso, benchè in altri, e senza che finora si possano stabilire le ragioni di queste differenze, sia meschino ed anche nullo. La causa principale dell'effetto o non effetto è, senza dubbio, questa che nella pleurite il cuore può essere molto indebolito e può anche conservare le sue forze. Ma benchè da molti si creda, pure non sembra, che anche nell'assorbimento degli essudati pleuritici tutto l'effetto sia dovuto unicamente al rinforzamento della sistole cardiaca, perchè lo si ha, come vidi io stesso, tante volte anche in casi, in cui la contrazione del cuore non si può giudicare troppo debole, nè dopo l'adonis è realmente più

forte, e perchè la digitale, pur regolarizzando l'azione cardiaca, non riesce specialmente nelle pleuriti mai come l'adonis.

3.° Nelle *pericarditi sierose*, come pure nell'*idropericardio*, ne' quali casi l'adonide giova specialmente rinforzando il muscolo indebolito per l'imbibizione sierosa e fors'anche per miocardite consecutiva, mentre, aumentando la diuresi, affretta l'assorbimento del versamento sieroso.

4.° Nelle *peritoniti sierose*, nelle quali giova ordinariamente come nelle pleuriti sierose, benchè in altri casi non riesca appunto allo scopo. Anche qui non sembra che l'assorbimento e la diuresi accresciuta siano unicamente effetto d'un rinforzamento delle contrazioni cardiache.

5.° Nelle *nefriti croniche*, con edemi più o meno estesi, e con debolezza cardiaca da imbibizione sierosa del miocardio: in questi casi l'adonis giova qualche volta moltissimo, purchè lo si dia dopo che veramente ogni processo subacuto della nefrite sia finito. Però, se può in questi casi diminuire anche la quantità dell'albumina nelle orine, grazie all'acceleramento della corrente sanguigna attraverso i reni, col quale la albumina deve filtrare meno facilmente, la nefrite stessa non può risentirne alcun vantaggio, ed i casi in cui l'albuminuria dopo l'uso dell'adonis finisce del tutto, o sono casi di nefrite recente che guariscono da loro, o l'albuminuria dipendeva da semplice stasi renale, e non da vera nefrite. Anche nella vera nefrite l'albumina diminuisce nelle orine e diminuiscono gli edemi solo per quella parte, che dipende dalla debolezza per imbibizione sierosa del cuore.

6.° Nell'*alcoolismo cronico*, per disavezzare i bevitori dall'abuso degli alcoolici: al quale scopo si usa specialmente in Russia come aggiunta alle bevande alcooliche, ed in proposito si impiega in dosi elevate (ALTMANN).

Si è pure usato l'adonide vernale:

7.° Nelle *idropi asciti da stasi nella vena porta*, e specialmente nella *cirrosi epatica:* ma in questa, non ostante qualche preteso vantaggio, che TRAVERSA crede di avere ottenuto, non è possibile, nè razionalmente nè praticamente, attenderne qualsiasi giovamento che non fosse dovuto ad altre influenze possibili, come al ristabilimento progressivo di un circolo collaterale, indipendente del tutto dall'adonis e da qualsiasi medicazione, al rallentamento dei progressi del morbo, ecc. — Lo stesso vale dell'ascite consecutiva a *carcinoma del fegato*, dove LUZZATTO ne fece inutilmente uso, e dove non se ne può aspettare nulla.

È pure da notarsi che l'adonide primaverile gode anche la riputazione di un ottimo *rimedio popolare* specialmente *contro le idropisie*, ma veniva, inoltre, impiegato dal volgo, specialmente in Russia, come *purgante* (usato in proposito specialmente anche come abortivo della diarrea da indigestione e contro la colica intestinale da coprostasi), e come *rimedio nervino* contro l'isterismo e l'ipocondriasi.

Come tutti i cardiocinetici, anche l'adonide vernale è *controindicato* nella *degenerazione adiposa avanzata del cuore*, non più compensata

da un'ipertrofia parziale di altre fibre, negli *aneurismi*, nei casi di *precedute emorragie cerebrali, specialmente se ripetute*, consecutive ad ateromasia delle arterie cerebrali.

Dose ed amministrazione. — L'adonide vernale si prescrive ordinariamente in *infusione*, alla dose di 5,00-10,00 per giorno, alla colatura di 150,00-200,00 da consumarsi nella giornata, ogni due ore duetre cucchiai: io soglio aggiungervi, come correttivo del non grato sapore, il calamo aromatico e l'acqua di menta. Molto spesso, per unirvi un rimedio corroborante, specialmente nei casi di individui col cuore debole, di anemici e di ammalati di pleurite o pericardite o peritonite sierosa cronica, faccio uso della seguente prescrizione:

P. Corteccia di China Calisaya	6,00
Fa decotto; alla fine dell'ebollizione infondi	
Radice di Calamo aromatico	4,00
Erba di Adonide vernale	5,00
Alla colatura di 150,00 aggiungi	
Acqua di Menta	30,00
D. S. Ogni due ore due-tre cucchiai.	

Espina, prescrivendo l'adonidina nell'uomo (in un caso di degenerazione adiposa del cuore ed in un altro di insufficienza della mitrale), ne ordinava 5-7 milligrammi al giorno, ed assicura che si può spingere la dose dell'adonidina fino a 25-30 milligrammi nelle ventiquattro ore.

È praticamente importante, che l'adonide fin dai primi giorni della sua somministrazione fa comprendere, se nel caso concreto ci sia da sperare o no un vantaggio dalla sua somministrazione.

§ 688. — Parte farmaceutica.

L'erba d'adonide vernale od adonide primaverile appartiene all'*Adonis vernalis* (*Ranunculaceæ*), pianta perenne crescente nella media Europa e nella Russia meridionale. Ha un rizoma ramoso fibroso, di colore brunooscuro, da cui nascono parecchi cauli alti circa 30-40 cm., colle foglie molto partite, colle partizioni quasi filiformi, e coi fiori gialli terminali, che si hanno in aprile e maggio.

Conterrebbe, secondo Günther, che l'analizzò nel 1789, una sostanza amorfa, simile alle resine, di colore giallo, solubile facilmente nell'acqua; — un'altra sostanza giallo-chiara, simile alle resine, difficilmente solubile nell'acqua; — una terza sostanza resinosa verde-oscura, pure difficilmente solubile nell'acqua; — una sostanza amorfa bruno-oscura, facilmente solubile nell'acqua; — una sostanza resinosa giallo-chiara, difficilissimamente solubile nell'acqua, la quale, secondo Bubnow, sarebbe la più forte fra quelle componenti l'adonide vernale, bastandone 0,0024 per produrre i fenomeni d'un rapido avvelenamento.

Cervello ha isolato il principio efficace dell'adonide vernale, e gli ha dato il nome di *adonidina* (*Adonidinum*). Sarebbe un glucoside, amorfo, incoloro, inodoro, di sapore amarissimo, solubile nell'alcool, poco solu-

bile nell'acqua e nell'etere, precipitante coll'acido tannico, con un precipitato solubile in molta acqua; scaldata cogli acidi, l'adonidina dà del zucchero, specialmente anche coll'acido cloridrico, col quale trattato a freddo è insolubile nell'acqua, mentre a caldo dà, oltre il zucchero, ancora un'altra sostanza solubile nell'etere, che si crede analoga alla digitaliresina.

2. *Erba di Adonide estivo.*

Herba Adonidis æstivalis.

§ 689.

L'adonide estivo, noto già a Mattioli che lo descrisse] nel 1585, è conosciuto dal popolo coi nomi, fra altri, anche di *pianta-malanni* e *stianta malanni*, che fanno credere in un'osservazione empirica di virtù medicinali, deve la sua recente introduzione in terapia ad Albertoni (1) che, sperimentandolo sulle rane, lo trovò molto simile nella sua azione alla digitale, perchè nelle rane rallenta molto il polso, fino ad arrestarlo, prima che soffrissero la motilità e la sensibilità, delle quali due la prima ne viene influenzata più presto della seconda, come avviene pure dopo l'uso della digitale (Albertoni). Nei cani e nell'uomo le *dosi moderate* dell'adonide estivo producono, molto più evidentemente e più sicuramente che dopo l'uso dell'adonide vernale, una diminuzione della frequenza dei polsi con aumento dell'ampiezza della sistole cardiaca e della pressione sanguigna, e con regolarizzazione del ritmo cardiaco, la quale ultima si constata non solo nell'uomo con polsi aritmici per malattia, ma perfino nel cane, che ha fisiologicamente il polso aritmico.

Le *grandi dosi* dell'adonide estivo abbassano rapidamente la pressione sanguigna ed uccidono per paralisi del cuore.

Siccome in cani profondamente addormentati col cloralio, il rallentamento dei polsi manca, Albebtoni crede, che l'azione dell'adonide estivo sia diretta principalmente al centro extracardiaco del vago, che ne verrebbe irritato, perchè il cloralio deprime l'eccitabilità del midollo allungato (Albertoni).

È notevole anche per l'adonide estivo l'azione sui reni, l'*effetto diuretico*, constatato da Ravaglia e Marfori mercè esperimenti su di loro medesimi, e da Albertoni sui cani, senza un rapporto costante ed intimo coll'aumento della pressione sanguigna, per cui Albertoni conchiude, che l'adonide spieghi la sua azione diuretica per diretta influenza sull'epitelio renale.

Sperimentato sull'uomo ammalato, l'adonide estivo riesce ugualmente utile come mezzo che regolarizza l'azione del cuore, diminuendo anche più dell'adonide vernale, ma non quanto la digitale, la frequenza dei polsi, ed aumentando la diuresi, e quindi diminuendo le idropisie.

(1) Prof. Pietro Albertoni, *sull'Adonis aestivalis.* Bologna 1887.

Giova veramente *in terapia* nelle *malattie cardiache*, specialmente nella *insufficienza della mitrale* con mancante o sospesa compensazione, e nelle *malattie renali* nelle stesse condizioni, come l'adonide vernale (vedi il § 687), ma di solito non spiega la sua azione benefica se non al terzo o quarto giorno della sua somministrazione (ALBERTONI). Anche MURRI, BRUGNOLI, BORGIOTTI, MAZZOTTI, G. BUFALINI ed altri hanno confermato l'utilità di questa droga.

Secondo MARFORI (1), l'adonide estivo sarebbe *molto più diuretico dell'adonide vernale*, e perciò meriterebbe di essere preferito a quest'ultimo, specialmente anche nei casi di *essudati pleuritici prevalentemente sierosi*. La *dose* per l'infezione (a caldo) è di 5-8-10 grm. di erba di adonide estivo alla colatura di 150-200 grm., da consumarsi epicraticamente nella giornata.

L'erba d'adonide estivo proviene dall'*Adonis æstivalis* (*Ranunculaceæ*), pianta annua molto comune, con fiori rossi, nei seminati del frumento, all'epoca della sua maturazione, nelle campagne d'Italia. — Nella Sicilia cresce ugualmente l'*Adonis cupaniana*, che pure produce negli animali rallentamento dei polsi ed aumento della pressione sanguigna (CERVELLO).

3. *Radice, Fiori e Bacche di Convallaria majale, o di Mughetto.*

Radix, Flores et Baccæ Convallariæ majalis.

§ 690. — **Parte fisiologica.**

Il principio efficace del mughetto sono due glicosidi preparati fin dal 1837 da WALTZ, la *convallarina* e la *convallamarina*, che furono ottoposte a degli esperimenti fisiologici da MARMÉ in Göttingen.

Il mughetto è da antichi tempi usato in terapia. Nella Polonia e nella Russia pare che da molti secoli si adoprasse presso i contadini come rimedio antidropico. Secondo MATTIOLI (che lo ricorda nei commentarii ai libri di DIOSKORIDES nel 1548), si impiegava anche in Germania come fortificante del cuore e del cervello, e quindi specialmente nel cardiopalmo, nelle vertigini, nell'epilessia e perfino nell'apoplessia (ALFONSO CORRADI), e, secondo STÖDER, una nota dell'erbario di VAN ENGELEN lo menziona come utile contro il cardiopalmo. Dopo il 1700, non è più raccomandato come rimedio cardiaco, ma bensì da DOEDERLEIN, da SENKENBERG, da SCHULZE, da WITTMANN e da RICHTER come rimedio antineuralgico, antispasmodico e sternutatorio, da CARTHEUSEN, BODARD e CAZIN come catartico, e da LÉMÉRY, come antipiretico utile nelle febbri intermittenti. MARMÉ per il primo, nel 1876, ne studiò l'azione sulla pressione intra-vascolare.

(1) P. MARFORI, *sull'Adonis aestivalis* (*adonide estivo*). Nello Sperimentale 1887, pag. 357, aprile.

Troisky nel 1880 riconobbe la convallaria di effetto somigliante a quello della digitale, e ne impiegava l'infuso in tenui dosi (a 0,60 di fiori sopra 180,00 di acqua, 2-7 cucchiai per giorno) nelle malattie cardiache, trovandola specialmente efficace nell'insufficienza della mitrale, meno in quella complicata con stenosi, e meno ancora nella insufficienza delle semilunari.

Nei cani su cui fu sperimentato, il mughetto diede diversi risultati, secondo che fu injettato sotto la cute o direttamente nel sangue, o che fu somministrato per bocca: la diversità si può spiegare per incompleto assorbimento da parte dello stomaco ed intestino. L'injezione sottocutanea od intravenosa produceva l'irrequietezza con susseguente sopore e coma, respirazione rara e profonda, vomito e diarrea, convulsioni e morte, coll'arresto del cuore (all'autopsia) in semisistole per i ventricoli ed in diastole per gli atrii — mentre l'amministrazione per bocca non era seguita dai fenomeni caratteristici dell'avvelenamento convallarico, ma produsse solo un abbassamento della temperatura, rallentamento dei polsi, diarrea, con tenesmo, vomito con ptialismo, accelerazione del respiro ed aumento della diuresi.

Bogojavlensky, che studiò la convallaria nella clinica di Botkin, non che su animali, cui l'introdusse direttamente nel sangue, trovò in questi ultimi prima rallentamento e rinforzamento delle contrazioni cardiache con aumento della pressione sanguigna, poi acceleramento dei battiti cardiaci, finalmente arresto del cuore con diminuzione, anzi caduta della pressione sanguigna; tagliati i vaghi prima dell'injezione nel sangue, non osservò alcun cambiamento negli animali a sangue freddo, ma vide mancare in quelli a sangue caldo il periodo di rallentamento dei battiti, mentre l'irritazione delle estremità periferiche del vago non produceva, nel periodo dell'acceleramento delle contrazioni cardiache, l'effetto solito del rallentamento; osservò, inoltre, negli animali a sangue caldo sempre ecchimosi sotto l'endocardio. — Negli *ammalati di cuore* poi trovò, che il polso si faceva più pieno e più regolare, talvolta anche più raro, con diminuzione della stasi nella grande e piccola circolazione e della dilatazione cardiaca, e con aumento della diuresi ed assorbimento dei trasudati ed essudati sierosi.

Kalmyk ottenne, usando la tintura dei fiori, maggiore calma ed energia dell'azione cardiaca con polsi più pieni e più regolari, scomparsa della dispnea ed aumento della diuresi.

Maragliano ne' suoi sperimenti non constatò effetti uguali, ma sovente anzi contraddittorii: però, in tutti quei casi, ne' quali si fece anche la prova della digitale, questa fallì pure dove aveva fallito la convallaria, la quale ultima, però, non si era mai mostrata nociva. Dai suoi sperimenti risultò precipuamente, che la pressione sanguigna non si abbassa mai dopo la convallaria, anzi piuttosto aumenta, che i polsi e le respirazioni piuttosto diminuiscono in frequenza, e che la diuresi o resta inalterata, oppure aumenta. — In diversi casi la convallaria ebbe l'inconveniente di produrre diarrea (Lourie).

La *convallarina* agisce in dosi un po' più grandi (a 15-25 centigrm.) semplicemente come *purgante*, ma non produce altre molestie, e sembra in ispecie priva d'ogni influenza sul sistema nervoso (MARMÉ).

La *convallamarina*, invece, produce già in piccole dosi vomito, non solo se introdotta internamente, ma anche se applicata per injezione sottocutanea o per injezione diretta ne' vasi. La respirazione ne resta inalterata od è accelerata durante il rallentamento dell'azione cardiaca, ma è poi distintamente rallentata durante l'acceleramento delle contrazioni cardiache; costantemente essa si mantiene più a lungo di queste ultime. La più manifestamente colpita è la *funzione cardiaca*, la quale dalle dosi piccole viene semplicemente rallentata, mentre dalle dosi più grandi viene dapprima rallentata senza diminuzione della pressione sanguigna, e poi notevolmente accelerata con aumento della pressione sanguigna, per finalmente arrestarsi del tutto, dopo alcune contrazioni irregolari e saltuarie. Il ventricolo sinistro si paralizza in quest'occasione e si arresta quindi più presto del destro: solo dopo arrestati i due ventricoli, si arrestano anche gli atrii. Tanto il rallentamento, quanto l'acceleramento ed il finale arresto del cuore avviene per *diretta influenza paralizzante* della convallamarina sul *muscolo cardiaco*, il quale dopo appena arrestato non si può più indurre a nessuna contrazione, nè per mezzo di stimoli meccanici o chimici, nè in grazia della corrente elettrica. La paralisi del cuore avviene, dunque, senza influenza del veleno sui nervi vaghi; anzi, recisi questi, essa si stabilisce più presto ancora. — I reni non presentano nulla di particolare, e lo stomaco, l'intestino e la vescica orinaria ubbidiscono ancora alla corrente elettrica.

ISAJEW, che sperimentò colla convallamarina, trovò nelle rane dapprima acceleramento, poi rallentamento dell'azione cardiaca, nei cani prima rallentamento, con aumento della pressione, poi acceleramento con diminuzione della pressione, dopo le dosi letali fino ad un abbassamento mortale, preceduto da convulsioni cloniche. Il cuore dopo l'arresto non rispondeva a nessun eccitamento, nemmeno a quello elettrico, mentre tutti gli altri muscoli del corpo rimanevano eccitabili. Il taglio dei pneumogastrici, la sezione del cervello, l'isolamento del cuore dai centri nervosi, e l'atropina non modificavano il quadro sintomatologico prodotto dalla convallamarina.

§ 691. — **Parte clinica.**

In terapia la convallaria ed i suoi preparati si raccomandano specialmente:

1.° Nelle *cardiopatie valvolari*, in ispecie nella insufficienza della mitrale (meno nella stenosi del rispettivo orificio, e meno ancora nell'insufficienza delle semilunari, come osservò TROITSKY), nella *pericardite cronica*, nell'*ipertrofia* non compensante ecc., e perfino negli *aneurismi aortici*, allo scopo di diminuire la frequenza delle contrazioni cardiache e di renderle quindi più complete, per ottenere una regolarizzazione della circolazione del sangue. TROITSKY, BOGOJAWLENSKI, BOTKIN, KALMYK,

Smith, Hurd, Lepidi-Chioti, Carlo Fedeli, Silvestrini, Langlebert, Desplats, Coze, Simon, e specialmente Sée, vantano i diversi preparati ed alcaloidi della convallaria come efficacissimi, mentre Pel, Stiller, Hiller, Leyden, Durieux, Jacobson e Leubuscher non ne ebbero nessun effetto, e Lublinsky, Ling Taylor, Naunyn e Maragliano ne ebbero qualche volta buon effetto e molte volte nessuno. Nella mia clinica la convallaria si mostrò pure efficace in qualche caso, ma in molti casi non fece nulla, e sopratutto non solo non superò mai la digitale, ma sovente restò inefficace in casi, nei quali la digitale corrispondeva bene.

2.° Nelle *neurosi cardiache*, specialmente nel *cardiopalmo nervoso*, dove la convallaria è specialmente vantata da Botkin, Limanovsky, Sée, Labbé, Lee, Polk, Aurelio Bianchi, ed altri. Filhoud Lavergne ne vanta gli effetti perfino nel *morbo di Flajani* o *Basedow*.

Si vantava ancora, ma certamente a torto:

3.° Come *antipiretico* nelle *diverse febbri*, e perciò non solo in quelle del tifo e della malaria (Murray, Alfejew), ma specialmente ancora in quelle della *poliartrite acuta*, dell'*endocardite* e della *pericardite*.

4.° Come *diuretico* nelle *diverse idropisie*, contro le quali, però, giova soltanto regolarizzando la circolazione ne' casi di debolezza del cuore.

Inoltre, si usa la radice, al pari dei fiorellini disseccati, come aggiunta di *polveri sternutatorie*. — La *convallamarina* non è riuscita a farsi accettare in terapia: Leubuscher, che in clinica la sperimentò, la trovò più nociva che utile.

Dose e modo d'amministrazione. — La convallaria si impiega in forma di infuso dei fiori alla dose di 1,00-4,00-8,00 per giorno, alla colatura di 200,00, che si fa consumare epicraticamente fino a che si ottiene l'effetto desiderato. Falkenheim prescrive l'infuso dei fiori alla dose di 10,00 per 200,00 di colatura, e vi aggiunge 20,00 di gomma arabica per prevenire o diminuire la diarrea, che sovente ne viene provocata.

La *tintura* di convallaria si usa a 10 gocce per volta e quattro volte alla giornata.

§ 692. — **Parte farmaceutica.**

La pianta madre di queste droghe è la *Convallaria majalis L.* (*Smilaceæ R. Brown, Asparageæ Bartl.*), pianta simpatica coi fiorellini odorosi e leggiadri, che appartiene alle Monocotiledoni, e cresce nei boschi ombrosi ed umidi delle fresche montagne in quasi tutta l'Europa. Da noi, a Napoli come a Roma, è coltivata nelle ville di signori gentili e nei giardini di orticoltori intelligenti.

Il rizoma è rotondo, grosso come un cannoncino di penna, bianco, ricco di fibre di radici; caccia due belle foglie di colore verde-fresco, ellittiche, appuntate, alla base assottigliate in un lungo picciuolo vaginoso, ed uno scapo a tre spigoli arrotondati, semplice, eretto, alto 10-

15 centim., portante un racemo di bei fiorellini bianchi, pendenti da un lato col perigono campanuliforme, a sei denti ripiegati; i frutti sono bacche rosse, sferiche, con tre logge monospermi e coi grani contenenti un embrione cilindrico.

Contiene per principii attivi, scoperti nel 1837 da Walz, la *convallarina* (*Convallarinum*), un glicoside cristallizzabile in prismi rettangolari, solubile nell'alcool, quasi insolubile nell'acqua, che viene per mezzo di acqua precipitato dalla sua soluzione alcoolica, resta indifferente per l'acido tannico anche in soluzioni acidulate, e con poco acido solforico concentrato ed un po' d'acqua dà un coloramento verde-sporco che passa in violetto, reazione simile a quella trovata da Grandeau per la digitalina — e la *convallamarina* (*Convallamarinum*), altro glicoside di sapore amaro, solubile nell'acqua, di reazioni chimiche simili a quelle della veratrina. Sotto l'azione di acidi diluiti, questi glicosidi si sdoppiano, la convallarina in glucoso e *convallaretina* (*Convallaretinum*), e la convallamarina in glucoso e *convallamaretina* (*Convallamaretinum*).

4. *Rizoma di Coptis teeta o Mameeran.*

Rhizoma Coptis teetae.

§ 693.

Il rizoma di Coptis teeta è stato studiato ultimamente da G. Bufalini. Sul cuore di rana o di rospo messo allo scoperto ed in rapporto col cardiografo di Ranvier, produce dapprima un breve periodo d'aumento nel numero dei battiti cardiaci, e poi un più lungo e progressivo rallentamento dei medesimi, fino alla morte dell'animale. Lo stesso si ottiene sul cuore isolato, in quanto che qualche centimetro cubico di infuso di coptis aggiunto al sangue fa discendere la frequenza dei battiti cardiaci entro cinque minuti da 24 a 6, mentre l'aggiunta di cloruro sodico fa ritornare la frequenza dei 24 battiti. È da notarsi, che costantemente l'arresto del cuore per il coptis teeta (nella rana), era nei diversi sperimenti pregresso da movimenti peristaltici, e questa peristalsi cardiaca si osservò regolarmente circa un'ora dopo l'injezione dell'infuso di coptis, quando, cioè, il cuore si trovava già nel maximum di rallentamento (G. Bufalini).

Colla circolazione artificiale mediante l'apparecchio di Roy facendo passare alternativamente attraverso un cuore di rospo del siero d'agnello allungato con due terzi di soluzione acquosa di cloruro sodico e solfato sodico, e dell'altro siero coll'aggiunta di 3 % di infuso di coptis, si vide dapprima aumentare la frequenza delle contrazioni cardiache, poi rapidamente diminuire, scemando pure la forza fino al completo arresto del cuore in sistole: e si noti che l'atropina non alterava quest'effetto del coptis sul cuore, mentre il lavaggio con la soluzione di cloruro e solfato sodico, come pure la corrente elettrica e l'irritazione meccanica, lo

sospendevano, ciò che fa il coptis considerare come pertinente al gruppo dei cardiocinetici (G. BUFALINI). Solo è da notarsi che da questi sperimenti di contatto diretto col cuore scoperto o perfino isolato, non si possono trarre deduzioni sicure per l'azione terapeutica nell'uomo, che prende il rimedio per bocca o per injezione sottocutanea.

Il rizoma di coptis proviene dal *Coptis Teeta* (*Ranunculaceæ*), pianta della Cina e dell'Assam, dove si conosce sotto il nome di Mameeran. Contiene una sostanza gialla che serve come buon mezzo tintorio.

SOTTOFAMIGLIA IV. — NEUROCARDIOCINETICI.

§ 694.

Sono rappresentati specialmente dalla sparteina, alla quale, come già dicemmo, s'avvicina nel meccanismo d'azione anche la caffeina, che, però, nel tipo d'azione ne differisce, e perchè componente del caffè che è certamente eccitante, fu da noi già trattata fra i caffeici (§ 345, Vol. II, pag. 59).

Dalle sperienze di RUMMO e FERRANNINI risulta, che nelle rane la sparteina produce nelle piccole dosi un primo periodo (periodo terapico), molto lungo, in cui la frequenza delle contrazioni cardiache diminuisce rapidamente e notevolmente, mentre l'ampiezza e la fase sistolica aumentano abbastanza senza alcuna aritmia od intermittenza; ed un secondo periodo (periodo tossico), nel quale, con aritmie irregolari od anche senza alcuna aritmia, la frequenza e più ancora l'ampiezza de' battiti vanno lentamente e gradatamente diminuendo sino all'arresto del cuore, il quale avviene simultaneamente per il ventricolo e per gli atrii, e la sistole in cui avviene, è poco energica. Lo stesso si osserva dopo le dosi medie e le grandi, ma il primo periodo è più breve, ed il tossico segue quindi più rapidamente il terapico.

Negli animali a sangue caldo, tipo il cane, la sparteina diminuisce nel primo periodo notevolmente la frequenza dei polsi (molto più della caffeina), aumentando poco la pressione endovasale (ugualmente alla caffeina). Nel secondo periodo la sparteina, continuando la diminuzione della frequenza, abbassa la pressione endovasale e produce aritmie irregolari che cessano dopo il taglio dei vago-simpatici, e si riproducono con l'identico tipo quando si stimolano i rispettivi monconi periferici, ciò che vuol dire, che questi nervi vengono dalla sparteina notevolmente eccitati (come lo sono pure dalla caffeina). La diminuzione della frequenza e della pressione continua progressivamente fino all'arresto del cuore, che avviene per i ventricoli e per gli atrii in diastole. Le forti dosi d'atropina che paralizzano previamente e completamente i vago-simpatici, impediscono ogni aumento di pressione endovasale per la sparteina (come pure per la caffeina).

La contrattilità muscolare e la eccitabilità neuromuscolare vengono dalla sparteina prima leggermente eccitate, poi notevolmente depresse (mentre la caffeina prima le eccita notevolmente e poi le deprime leggermente).

Erba e Fiori di Scoparia. Sparteina e Scoparina.

Herba et Flores Spartii scoparii. Sparteinum et Scoparinum.

§ 695.

L'erba ed i fiori di scoparia, che contengono la sparteina e la scoparina, entrano nel tesoro farmacologico specialmente per l'alcaloide *sparteina*, il cui solfato fu studiato per la prima volta nel 1863 da Gerhardt e Mills, e poi da Mitchell, da Schroff, da Fick, e da Remond. Secondo Mitchell 25 centg., secondo Schroff una sola goccia di sparteina ucciderebbe 10 conigli. Le dosi tossiche minori producono dapprima nel cane fenomeni di atassia locomotrice e poi accessi di convulsioni tetaniformi con trismo e modica dilatazione delle pupille, cui segue una progressiva paralisi generale con abbattimento estremo, respirazione ansante, pupilla ancora maggiormente dilatata; graduale abolizione dei riflessi, — e finalmente asfissia da paralisi respiratoria precedente alla paralisi cardiaca. Fick considera la sparteina somigliante alla coniina, avendo trovato, che le grandi dosi paralizzano completamente i nervi motorii e deprimono l'attività riflessa, non che le funzioni cerebrali, senza far perdere completamente la coscienza; sospenderebbe anche in piccola dose l'eccitabilità elettrica del vago, paralizzando nel contempo i centri frenatori del cuore, ed ucciderebbe i mammiferi per la paralisi del centro respiratorio. Secondo Fick aumenterebbe la diuresi. Dal 1885 in qua sono specialmente Laborde e Sée, che ne studiarono l'azione fisiologica e terapeutica sull'organismo ed i risultati da loro ottenuti differiscono abbastanza notevolmente da quelli di Fick.

Laborde ha dimostrata la *azione cardiocinetica* della sparteina, *pronta*, *intensa*, e *durevole*, e le assegna la virtù di *diminuire la frequenza* delle contrazioni cardiache, dopo pregresso acceleramento — mentre, invece, Sée ammette che *acceleri le contrazioni del cuore.*

Sée, dopo stabilita l'azione fisiologica e la dose attiva e non tossica mercè sperimenti sugli animali, la sperimentò sugli ammalati di cuore, e trovò, che 10 centigr. di solfato di sparteina non alterano punto la digestione nè turbano il sistema nervoso, ma risollevano le forze del cuore e dei polsi, meglio e più durevolmente, che la digitale e la convallaria, regolarizzano prontamente il turbato ritmo del cuore, superando in ciò qualsiasi altro rimedio conosciuto, — ed acelerano i battiti cardiaci. Tutti questi effetti si ottengono prontamente, una o due ore dopo la somministrazione della sparteina, e perdurano tre-quattro giorni dopo sospesa la medesima. Contemporaneamente, in seguito al riordinamento dell'azione cardiaca, aumentano le forze generali e migliora la respirazione; finora non si osservò alcuna influenza sulla diuresi (Sée).

Veramente l'acceleramento dei polsi per la sparteina non potrebbe mai rendere preferibile questa alla digitale, il cui principalissimo e difficilmente arrivabile vanto è precisamente quello di diminuire la frequenza

dei polsi, da cui proviene tutta la sua grande utilità. Sée dice molto bene, che la sparteina rialzando l'energia del cuore somiglia alla digitale, ed alla convallaria, superandole pure per prontezza e durata; e che regolando il ritmo cardiaco supera ogni altro cardiaco: ma notando che nell'accelerare le contrazioni cardiache si avvicina alla belladonna, implicitamente concede, che va priva del più importante e più benefico effetto della digitale, che è quello di far riposare il miocardio. Non ostante, però, Sée ritiene la sparteina come superiore a tutti i cardiocinetici fin oggi conosciuti.

Dalle sperienze di Traversa risulta, che nelle dosi medicamentose la sparteina negli ammalati di cuore aumenta davvero la forza delle contrazioni cardiache e dei polsi periferici e la loro celerità, mentre ne regolarizza il ritmo e ne diminuisce, ma solo leggermente, la frequenza, accrescendo la pressione arteriosa. La durata di quest'azione sul cuore è di solito di circa quattro ore, dopo di che comincia a diminuire per ritornare dopo dieci ore allo stato abituale. La respirazione non viene dalle dosi medicamentose influenzata in modo evidente; al più ne viene leggermente diminuita la frequenza. Inoltre, Traversa osservò dopo la sparteina spesso anche la così detta *inuguaglianza ritmica successiva*, che consiste in alternative di maggiore e minore frequenza dei polsi, che si succedono ad intervalli piuttosto brevi, ma non ugualmente lunghi, così che l'infermo dà, per es., in un minuto 72 pulsazioni, ed in un altro 60 soltanto. Nelle rane Traversa osservò più volte anche il bigeminismo cardiaco come effetto della sparteina.

Rummo e Ferrannini constatarono per le dosi minori (terapeutiche) anche sugli animali la diminuzione della frequenza e l'aumento della forza delle contrazioni cardiache e dei polsi periferici con aumento della pressione endovasale, senza alcuna aritmia dell'azione cardiaca: mentre dalle dosi maggiori (tossiche) ottennero l'abbassamento della pressione endovasale ed aritmie irregolari, senza che cessasse la diminuzione della frequenza cardiaca. Per il resto dei risultati delle loro sperienze, vedi il § 694.

In *terapia* si impiegavano le *sommità fiorite della scoparia* in forma di *decotto* di 10-15 gr. alla colatura di 150 gr., oppure in forma del succo di recente spremuto, in ispecie a *scopo diuretico,* ma oggi sono quasi fuori uso. Invece la sparteina si è raccomandata e specialmente accreditata da Germain Sée, che ne ricavò molti vantaggi in diversi casi di *malattie cardiache*, nelle quali si trattò di ottenere la diminuzione della frequenza ed il rinforzamento delle contrazioni cardiache e dei polsi e la correzione delle aritmie. Senza dubbio, la sparteina può essere utile in proposito, e quindi essa è indicata *in tutte le malattie del cuore con debolezza del miocardio*, sia che questa dipenda da una sproporzione fra il lavoro del cuore ed un vizio della pompa cardiaca (*insufficienza muscolare del cuore* di fronte ai cresciuti ostacoli della circolazione), sia che risulti da esaurimento nutritizio e degenerazione parziale delle fibre muscolari stesse (*ipertrofia* e *marasmo del cuore*)

— e serve in tutti i casi in cui i polsi sono eccessivamente deboli, od in cui sono intermittenti, aritmici, irregolari — od in cui la circolazione è troppo rallentata.

Altri raccomandano la scoparia e la sparteina anche a scopo diuretico contro l'idrope albuminurico.

Ma oggi che possediamo lo strofanto, è forse esatto, se si dice che dove la digitale non giova e lo strofanto non arriva, nessun altro rimedio cardiaco (dei finora conosciuti) ha speranza di trionfare.

La *dose* del solfato di sparteina finora meglio sperimentata ed attiva è di 10 centig. in soluzione acquosa, che si prende in una volta od in due volte, con breve intervallo.

La *scoparina* è considerata da Stenhouse come il *principio diuretico* della scoparia, ed aumenterebbe a 30-40 centig. la quantità giornaliera delle orine del doppio. Ma Schroff trovò la scoparina di Merck inattiva riguardo alla diuresi, alla dose di 10-30 centig., mentre a 50 centgr. produrrebbe dolori viscerali e borborigmi.

I fiori di scoparia provengono dallo *Spartium scoparium L.* o *Sarothamnus scoparius* Koch (*Leguminosae*), pianta con grandi e belli fiori gialli papillionacei. I suoi principii attivi sono, secondo Stenhouse, che le scoprì nel 1851, la *sparteina* (*Sparteinum*) e la *scoparina* (*Scoparinum*).

La *sparteina* è un alcaloide liquido, più denso dell'acqua, amaro, solubile nell'alcool, nell'etere e nel cloroformio, insolubile nell'acqua, privo d'ossigeno, della formula chimica: $C_{15} H_{26} N_2$; è di forte reazione alcalina e dà cogli acidi sali solubili, ed in ispecie coll'acido solforico in eccesso, un solfato perfettamente solubile nell'acqua e cristallizzabile; avvicinando due bacchette di vetro, l'una bagnata di sparteina, l'altra di acido cloridrico, si sviluppano densi vapori bianchi; all'aria diventa bruna e si fa più densa. È incolora, ma, esposta all'aria ed alla luce, si tinge presto in giallo e perfino in bruno.

La sparteina si prepara nel miglior modo, secondo Hondé, riducendo a polvere le foglie ed i rami della pianta, trattandoli metodicamente nell'apparecchio a spostamento con alcool a 60° sino a che il liquido che ne cola, non dà più precipitato con joduro potassico jodurato; i liquidi alcoolici, che si raccolgono, filtrati e riuniti, sono distillati nel vuoto ad una debole temperatura, ed il residuo viene ripreso con una soluzione d'acido tartrico; si filtra di nuovo per separare una gelatina di color bruno verdastro, principalmente composta di clorofillo e di sparteina; la soluzione acida si rende alcalina mercè carbonato di potassio, e poi si agita più volte col quintuplo o sestuplo del suo volume di etere, che riceve tutta la quantità dell'alcaloide. Questo poi si purifica, agitando l'etere di nuovo con una soluzione di acido tartrico, che, neutralizzato, cede la sparteina all'etere; questo processo si ripete più volte, fino a che si ottiene un liquido incoloro, dal quale, evaporando ad esclusione di aria e di luce, si raccoglie la sparteina pura.

Il solfato di sparteina si prepara in forma di cristalli trasparenti solubilissimi in acqua.

Famiglia VII. — Narcotici miotici.

1. *Fava di Calabar, Fava del giudizio di Dio. Ordeal bean Esére.*

Faba Calabarensis. Semen Physostigmatis venenosi.

§ 696. — **Parte fisiologica.**

Il principio efficace della fava di Calabar che divenne tanto importante per l'oculistica a causa della sua azione miotica, è la *fisostigmina* ossia *eserina*, la quale, secondo Fronmüller, sarebbe tre volte più forte dell'estratto finora usato di Calabar. Ma oltreciò la fava di Calabar, o meglio i suoi preparati, contengono ancora la *calabarina*, che nella sua azione si avvicina alla stricnina.

Presa *internamente*, la fava di Calabar produce nelle piccole dosi nausea e leggere vomiturizioni con notevole aumento della secrezione salivare; il principio efficace che viene assorbito nel sangue, cagiona, noltre, abbondante lagrimazione e contrazione dell'iride, ed il risultante *ristringimento delle pupille*, ossia la *miosi*, persiste per lungo tempo. Non v'ha un altro miotico che, per costanza di effetto ed energia d'azione, si possa misurare colla fava di Calabar, la quale perciò si può dire benissimo il *miotico per eccellenza.*

In dosi più grandi e tossiche produce prontissimamente forti vomiturizioni e sì violento vomito, che la maggior parte della droga presa, viene di nuovo eliminata, il che suole avvenire così presto, che possono mancare tutti i fenomeni di avvelenamento. In questo modo si spiega, come la fava di Calabar possa servire nella sua patria ai giudizii di Dio contro rei imputati, ma non convinti. Se, però, il vomito non elimina una sufficiente quantità di veleno o se esso non avviene neppure, allora si sviluppa rapidamente una debolezza generale paralitica, interrotta di tanto in tanto da tremori (Watson), o da convulsioni, talvolta tetaniformi, fra cui merita essere ricordato il tetano intestinale (Bauer e Westermann). Vi ha per fenomeno caratteristico *forte ristringimento delle pupille*, perturbata accomodazione della visione (Fraser) e talvolta perfino protrusione de' bulbi. Come, però, risulta dai casi d'avvelenamento osservati da Cameron ed Ewans, Watson, Young, Lingen, la pupilla resta dopo l'uso interno spesso anche normale, e può perfino mostrarsi dilatata avanti la morte (probabilmente per l'asfissia). Il polso si rende di solito piccolo, inuguale, aritmico, debolissimo, frequentissimo (Christison, Harley, Coote), rare volte è rallentato (Fraser), la respirazione diventa straordinariamente difficile per la estrema debolezza dei muscoli respiratorii. A queste osservazioni contraddicono in parte gli sperimenti appositi di Westermann che non vide diminuire la pressione del sangue e la frequenza del polso. Secondo Watson e Westermann, verrebbero accresciute dalla fava di Calabar le *secrezioni*, in ispecie del

sudore, delle lagrime, del muco buccale, della saliva, e delle orine, non parlando della diarea dovuta all'irritazione diretta dell'intestino. WATSON trovò, inoltre, che la fava calabarina produce spesso dilatazione dei vasi dipendente da paralisi delle loro pareti, la quale condurrebbe a sfiancamento dei vasi, e quindi trasudazione e facile emorragia; in questo, però, WATSON è contradetto da KLEBS, secondo il quale la fava di Calabar ristringerebbe anche i vasi dilatati per paralisi delle fibre vasomotorie. Fra tutti questi sintomi, intanto, cresce sempre maggiormente la debolezza generale, la paralisi motoria si fa presto completa, progredendo dagli arti inferiori verso quelli superiori, senza che si osservi un'essenziale lesione della sensibilità (solo HENKEL parla di anestesia completa) e l'arresto finale della respirazione (HARLEY, LASKEWICH, BAUER, WESTERMANN) e del cuore (TACHAU) cagiona la morte. — Anche nei molti casi di avvelenamento di uomini per fava di Calabar masticata, osservati da THOMSON missionario in Africa, non che da CAMERON ed EVANS a Liverpool, come pure in quello riferito da DAVID YOUNG, il sintomo prevalente era la prostrazione, la paralisi motoria. Nel caso poi che terminò colla morte, si trovò rilasciato il muscolo del cuore e si potè durante vita considerare la *paralisi del cuore* come causa principale della morte. Gli avvelenamenti erano tanto più gravi, quanto più era masticata la fava, e la rapida emesi impedì fenomeni gravi; nel caso letale il vomito mancò e non si riuscì di produrlo artificialmente.

L'organo principalmente paralizzato è il midollo spinale ed oblungato; secondo FRASER, sarebbe specialmente distrutta la sua conducibilità nervea. Sembra che vengano paralizzati anche il gran simpatico ed i muscoli dell'intestino, e solo ne' casi in cui si sviluppa una contrazione spastica (tetanica) dell'intestino, si deve ammettere un eccitamento eccessivo de' nervi splancnici, che BAUER e WESTERMANN credono derivante da un'irritazione de' ganglii simpatici (escluso il ganglio celiaco) e non dell'asse cerebro-spinale. Il cervello ed i nervi motorii periferici pare restino illesi dall'azione del veleno (TACHAU contro FRASER), e soffrano al più secondariamente per i disturbi della circolazione e respirazione. Quanto ai muscoli striati del movimento volontario, non si ha finora nessuna certezza sul loro modo di comportarsi; secondo LASKEWICH e TACHAU, sembra che il veleno non spieghi su di essi nessuna influenza, mentre i precedenti sperimenti di FRASER avrebbero fatto credere ad una distruzione completa della loro contrattilità, almeno in seguito all'applicazione diretta del veleno sul muscolo. L'introduzione di grandi quantità del medesimo in una volta nel sangue, sembra che *arresti i movimenti del cuore più presto* che quelli della respirazione; all'incontro, l'introduzione lenta del medesimo, sembra uccidere principalmente per l'*arresto della respirazione*. Tanto il cuore, come i muscoli respiratorii non pare vengano direttamente influenzati dalla fava del Calabar, ma la sospensione della loro funzione sembra dipendere unicamente dalla paralisi del midollo oblungato. — Il *ristringimento delle pupille*, che dipende da contrazione dello sfintere (fibre anulari) dell'iride, non che il *perturbamento della accomodazione visiva*, che dipende da contrazione

spastica del tensore della coroidea, risulta probabilmente da un'*irritazione delle terminazioni dell'oculomotorio*, che vale a produrre lo spasmo nei detti muscoli.

La fisostigmina, ossia eserina, cessa presto di agire sul corpo, o perchè viene presto rieliminata dal sangue, sia per le orine o per la saliva profusamente accresciuta (Westermann), o perchè viene fra breve bruciata e quindi distrutta nel corpo (Tachau). — È interessante per gli sperimentatori sugli animali, che la eserina non agisce quasi affatto sulle rane e non produce in esse la miosi neppure se applicata localmente: solo portata sulla superficie del cuore stesso, lo arresta (Fraser).

I *rimedii* migliori nei casi di *avvelenamento colla fava di Calabar*, sono gli emetici forti assieme a senape ed altri eccitanti; nell'avvelenamento da eserina, dove già minacciasse la paralisi del cuore, bisognerebbe ricorrere alla respirazione artificiale, da cui si può sperar molto, perchè il veleno pare venga presto rieliminato dal sangue o distrutto nel corpo.

Esternamente, e sopratutto applicata localmente sulla *congiuntiva*, la fava di Calabar produce in breve tempo il ristringimento della pupilla solo di quell'ochio sul quale fu applicata, ed ha così un'azione, *riguardo all'occhio*, esplicitamente antagonistica di quella dell'atropina, combattendo non solo la dilatazione pupillare da questa prodotta, ma anche l'azione di questa sull'accomodazione. Quaglino dice in proposito molto bene, che *l'atropina induce midriasi e presbiopia, la fava calabarina miosi e miopia.* La miosi per la fava di Calabar comincia secondo la concentrazione del preparato entro 8-35 minuti, cresce rapidamente in intensità, ed arriva fra alcune oscillazioni al suo maximum, vale a dire da ridurre il diametro della pupilla a 1—$^1/_2$ millimetro (Quaglino), entro 15-20 minuti. La luce continua ad agire sull'occhio e ad accrescere ancora maggiormente la miosi della fava di Calabar. La durata della miosi che da alcuni autori è valutata fino a 72 ore, secondo Quaglino non oltrepasserebbe mai le 12 ore, dopo le quali essa si dissiperebbe poco a poco, riducendosi le pupille allo stato normale, e seguendo talvolta perfino midriasi, la quale, senza dubbio, dipende da esaurimento delle forze dello sfintere dell'iride che era per tanto tempo contratto. È naturale che le differenze della prontezza, durata ed intensità della miosi, si spiegano per la varia concentrazione del rimedio e per la suscettibilità individuale. La pupilla ristretta dall'azione della fava calabarina si ridilata per l'applicazione dell'atropina, in modo da elidere completamente l'effetto miotico (Quaglino); così pure se l'atropina prima instillata era vinta dall'azione della fava di Calabar, la midriasi ritorna dopo la miosi; finchè l'atropina prevalga alla calabarina. La luce, invece, ha l'effetto contrario e, come già dicemmo sopra, accresce ancora la strettezza di una pupilla già ristretta per la fava calabarina.

Oltre la miosi, vi ha ancora un'altra ragione, per cui la fava di Calabar perturba la visione, ed è la sua influenza distinta dopo dosi più grandi sull'apparecchio di accomodazione, in quanto che avvicina il punto

di distanza e spinge in fuori il punto della visione vicina, onde si ha accorciamento miopico della vista, e gli oggetti lontani appajono impiccioliti e confusi, i vicini ingranditi (QUAGLINO). In un caso lo stesso QUAGLINO osservò fenomeni di leggero astigmatismo.

È interessante che si ottiene la miosi anche dopo l'iridectomomia, vale a dire dopo interrotta la continuità delle fibre circolari dell' iride per il taglio. — L'azione è più durevole sulle fibre circolari che sul tensore della coroidea, perchè la miosi dura più a lungo del disturbo dell'accomodazione (QUAGLINO).

Quanto alla spiegazione fisiologica dell'azione della fava calabarina sull'occhio, QUAGLINO non osa darla completa. Egli si contenta di considerare, che conservando la pupilla resa miotica, ancora una parte della sua mobilità se esposta alla luce, l'azione torpente della fava calabarina sembra colpire i nervi che animano le fibre radiate e che sono di origine spinale, onde paralizzate le fibre dilatatrici, si renderebbero prepotenti le fibre circolari che ristringono le pupille, ed anche l'aumento di forza di accomodazione che può rendere miope un occhio emmetropico, corrisponderebbe alla paralisi delle fibre radiate del muscolo di Brücke, con consecutiva prevalenza delle fibre circolari. Ma, non ostante queste considerazioni, lo stesso QUAGLINO avverte pure, che esaminando l'azione locale molto attentamente e sopratutto considerando che l'azione miotica si ottiene anche sul glaucoma con midriasi ed immobilità della pupilla per paralisi da compressione dei nervi cigliari tanto di origine spinale quanto di origine cerebrale, si può pervenire anche a credere in un'azione eccitante od irritante le fibre circolari od i filamenti provenienti dall'oculomotore, la quale azione eccitante potrebbe essere diretta, ma potrebbe anche essere riflessa, giacchè in moltissimi pazienti la fava di Calabar destò sensazioni dolorose lungo il decorso del trigemino.

DONDERS crede che la fava agisca sulle cellule ganglionari nella distribuzione periferica dell'oculomotore, non sul nervo stesso. Altri ancora credevano (giacchè è diventata moda di riferire tutte le azioni dei narcotici ai nervi vasomotori e quindi al simpatico), che l'unica causa della miosi calabarina sia la azione paralizzante il simpatico. Così anche VINTSCHGAU trovò che, dopo ottenuta la miosi, la corrente più forte sul simpatico talvolta non produce midriasi, o la produce meno intensa che senza l'applicazione precedente della fava di Calabar: dopo questa il simpatico non sentirebbe così bene, come dovrebbe, gli stimoli su esso agenti. Dalla paralisi del simpatico si credeva, poi, risulterebbe dilatazione de' vasi e quindi eccitamento delle fibre ristringenti. Ma questa opinione è falsa, giacchè la paralisi completa e la degenerazione assoluta dei tronchi del simpatico in seguito all'estirpazione od alla distruzione del ganglio cervicale primo dei tronchi carotici, non produce una vera miosi con immobilità della pupilla, come la produce la fava calabarina.

SCHIFF ha risolto la quistione sperimentalmente, impiegando tanto l'estratto spiritoso della fava di Calabar, quanto l'eserina stessa. Egli dimostrò che tagliato il nervo oculomotore che innerva lo sfintere dell'i-

ride, la miosi manca dall'occhio del lato rispettivo non ostante l'applicazione di dosi grandi di eserina, e se il taglio del detto nervo si fa dopo aver già ottenuta la miosi pupillare per l'applicazione della fava di Calabar, la pupilla del lato corrispondente si ridilata immantinente. La paralisi incompleta dell'oculomotore per compressione impedisce l'azione della fava di Calabar meno, di quanto impedisca quella della luce, e quindi la prima agisce più fortemente della seconda. — All'incontro, il taglio del simpatico, la cui influenza sulla pupilla non viene del tutto paralizzata dal taglio contemporaneo dell'oculomotore, resta senza ogni influenza dopo l'impiego dell'eserina, la quale produce una miosi dello stesso grado, sia o no tagliato il simpatico, quando l'oculomotore è sano, e non la produce più, quando questo è reciso, sia o no reciso anche il simpatico. Benchè VINTSCHGAU e SCHIFF abbiano trovato che la miosi raggiunge più presto il suo maximum nell'occhio del lato dove fu reciso il simpatico, pure il taglio di questo nervo (con altre parole: la sua paralisi) non favorisce affatto nè il grado, nè la durata, nè la prontezza della miosi, come dimostrano altri sperimenti di SCHIFF; il simpatico non è meno eccitabile dopo cominciata la miosi da eserina. Quindi *la miosi prodotta dalla fava di Calabar o dall'eserina dipende da un'irritazione percorrente il tronco del nervo oculomotorio, e non dipende affatto da una paresi o paralisi del simpatico* (precisamente così come l'azione midriatica dell'atropina dipende, invece, da una paralisi de' nervi sfinteri e non da un'irritazione dei nervi dilatatori della pupilla). Ma ciò non toglie, che l'eserina abbia pure un'azione paralizzante sul simpatico, come già vide VINTSCHGAU e come confermò SCHIFF, ma senza chequ esta influisca sulla miosi; SCHIFF ricorda che in rari casi l'injezione nel tessuto connettivo di grandi dosi d'eserina, può abolire l'eccitabilità del simpatico senza produrre miosi e senza produrre un ristringimento della pupilla maggiore di quello leggero, che produce il semplice taglio del simpatico al collo; ciò risulta da un'osservazione di ROGOW e da varii sperimenti dello stesso SCHIFF.

L'eserina agisce eccitando sul *tronco* del nervo oculomotore, e forse anche sulla sua radice, ma non sulla sua periferia, mentre l'atropina agisce paralizzando pure sulla parte centrale dell'oculomotore, e non già sulla periferia, come credeva GRÜNHAGEN, e come sosteneva ROGOW dopo aver trovato nei conigli che la fava di Calabar resta senza effetto, se l'occhio fu bene atropinizzato. SCHIFF, però, dimostrò sui gatti che contro una dose *sufficiente* di atropina non è impotente la *più forte* dose dell'eserina, come dovrebbe essere, se questa agisce sul tronco e quella sulla periferia. In questo modo, *agendo l'eserina e l'atropina sulla medesima porzione dell'oculomotore, quella eccitando e questa paralizzando,* le dette due sostanze si possono considerare come veri antidoti, le cui azioni contemporanee nelle dosi opportune si eliminano completamante riguardo al nervo oculomotore. Ma si noti bene che quest'antagonismo vale solo per il *nervo oculomotore*, e per nessun altro nervo o centro nervoso.

Anche l'applicazione locale sul globo oculare non produce la miosi

se non in conseguenza di un'irritazione e quindi contrazione spastica dello sfintere dell'iride, e così pure perturba l'accomodazione solo per la irritazione e contrazione spastica del tensore della coroidea (GRAEFE), per la quale aumenterebbe la convessità della parte anteriore del cristallino (QUAGLINO); ma s'intende che l'applicazione locale produce anche un'irritazione puramente locale, dovuta all'assorbimento della calabarina per i vasi della congiuntiva, il cui sangue la porta direttamente ai nervi che animano i detti muscoli. La piccolezza della dose che basta a produrre questi fenomeni nell'occhio, spiega il perchè non seguano altri sintomi di un'influenza della calabarina sul rimanente dell'organismo.

L'applicazione locale, del resto, produce sovente anche sensazioni subjettive nell'occhio del paziente, le quali, secondo QUAGLINO, sono un leggero bruciore alla congiuntiva, che s'avverte subito dopo la applicazione e si dissipa presto, un senso di stringimento o di compressione al bulbo, non che talvolta una neuralgia frontale con irradiazione del dolore alla tempia, la quale ultima è frequente in ispecie in infermi che già soffrono neuralgia del trigemino, emicrania, affezioni spinali; una volta si osservò dopo l'applicazioue della fava calabarina anche fotopsia in un amaurotico per esiti di retinite essudativa ed atrofia dei vasi della papilla.

La *fisostigmina* (*od eserina*) viene assorbita con molta facilità da tutte le mucose, dalle ferite e dal tessuto connettivo sottocutaneo, e circola quindi nel sangue, in modo che, secondo PANDER, trovasi non solo in esso, ma anche nella saliva e nel fegato (nelle orine non si riuscì finora di constatarla con sicurezza).

L'azione della fisostigmina ha, secondo HARNACK e WITKOWSKI, due principali effetti: la *paralisi diretta dei centri nervosi* e l'eccitamento diretto *de' più svariati muscoli ed organi muscolosi.*

Anzitutto, vengono nella maggior parte dei casi paralizzati nei mammiferi tutti i centri nervosi motorii e sensitivi, alla quale paralisi in alcuni animali (gatti e cavie) precede uno stadio di eccitamento, che HARNACK e WITKOWSKI considerano come un fatto indiretto e secondario, consecutivo al perturbamento della respirazione e della circolazione.

Qualche volta lo stadio prodromale dell'eccitamento è, specialmente nelle cavie, accompagnato da spasmi quasi clonici, spesso perfettamente ritmici, da scosse fibrillari (attribuiti da ROSSBACH ad un eccitamento delle terminazioni nervee nei muscoli) e talvolta da vere convulsioni generali. Nell'*uomo epilettico* HARNACK e WITKOWSKI videro dall'uso della fisostigmina un aumento degli accessi epilettici.

Sui *muscoli striati* della rana pare che la fisostigmina agisca eccitando: è meno chiara questa maniera d'agire sui muscoli dei mammiferi.

L'*attività cardiaca* ne viene ne' mammiferi dopo le piccole dosi talvolta diminuita, dopo le maggiori regolarmente aumentata, con aumento della pressione sanguigna, e quest'aumento della energia cardiaca spiega anche il modico rallentamento dei polsi (HARNACK e WITKOWSKI).

La *respirazione* viene nei mammiferi prima accelerata dalla fisostigmina, poi, per diretta paralisi del centro respiratorio, arrestata, ciò che determina la morte per avvelenamento da fisostigmina.

Accanto agli altri organi, la fisostigmina aumenta la *secrezione della saliva*, del *muco* e del *sudore*, probabilmente per influenza diretta sulle glandole secernenti (HARNACK e WITKOWSKI), ed inoltre *aumenta la peristaltica intestinale*, spingendola talvolta fino al grado di un vero *tetano intestinale*. Si afferma che produca pure la contrazione della milza, della vescica e dell'utero.

Le injezioni ipodermiche di eserina uccidono nello stesso modo come l'uso interno, producendo la miosi pupillare e paralizzando i muscoli nella direzione dal di dietro al davanti, finchè la paralisi arriva a colpire anche il cuore. Per le dosi letali dell'eserina, egli è interessante che spesso, almeno nelle cavie e nei conigli, si osserva avanti morte dilatazione invece di stringimento della pupilla (VÉE e LEWEN), il quale fenomeno dipende probabilmente dall'asfissia, e non ha nulla da fare nè coll'eserina come tale, nè col modo d'introduzione nel sangue della medesima.

§ 697. — Parte clinica.

Internamente la fava di Calabar non si è finora adoprata così spesso, nè in casi tanto svariati da poter già con sicurezza giudicare del suo valore terapeutico, oltre di non essersi ancora precisamente stabilita la sua azione fisiologica sull'organismo intiero. È un rimedio pericoloso, ma per quanto oggi se ne conosce, promette di prendere il suo posto anche nella terapia delle malattie interne, in ispecie delle neuropatie, purchè in queste non riesca anche dannoso, eccitando troppo il sistema nervoso ed i muscoli, come sarebbe da aspettarsi considerando la sua azione fisiologica.

Tanto la fava di Calabar quanto la fisostigmina fu tentata:

1.° Nella *corea*, dove avrebbe qualche volta giovato, se, però, non era il *post hoc* che si è fatto valere; è encomiata in proposito da MARLEY, OGLE, MAC LAWNE e JOHN CYLF.

2.° Nel *tetano reumatico* e *traumatico*, dove la propose MILLER e l'impiegarono WATSON, SÉE, HOLMES, COOTE, BOUVIER, LAMAJSE, GIRALDES, SCHMITT, BOSLIN e CURREN, come dicono, non senza vantaggio; così WATSON vide guarire 5 casi sopra 6 e SÉE curò due tetanici colla fava di Calabar, che entrambi guarirono. Altri, però, non ne ebbero nessun vantaggio, come BOUCHUT e BOURNEVILLE, e dagli studii di HARNACK e WITKOWSKI sull'azione fisiologica della fisostigmina, bisognerebbe aspettarne piuttosto un nocumento che un giovamento.

3.° Nell'*epilessia*, dove pare piuttosto nociva, aumentando la frequenza degli attacchi.

4.° Nelle *neuralgie del trigemino*, dove la propose QUAGLINO, ma dove non mi consta si fosse finora usata.

5.° Nella *paralisi vescicale*, dove nemmeno se ne può aspettare molto.

6.° Nel *torpore intestinale* e nella *coprostasi abituale* (SUBBOTIN, SCHÆFER), per promuovere la peristaltica, ma senza che veramente possa giovare.

7.° Nell'*avvelenamento da atropina*, dove Kleinwæchter sperò si potesse far valere per l'organismo intiero l'antagonismo locale della eserina contro l'azione midriatica dell'atropina, e dove in un caso ne ebbe veramente vantaggio: questo, però, era probabilmente dovuto piuttosto all'azione emetica della fava di Calabar, anzichè ad un suo effetto antagonistico; certo è che in altri casi di questo avvelenamento il vantaggio della fava calabarina era assai tenue.

8.° Nell'*avvelenamento da stricnina*, dove la propose Fraser credendo nella sua azione antagonistica, paralizzante i muscoli colpiti da spasmo tetanico. Ma non giova, come non riuscirono realmente utili a questo scopo neppure le injezioni ipodermiche di estratto o tintura di calabar, sperimentate da Watson sugli animali.

Fu, inoltre, proposta ancora nell'*idrofobia*, dove non giova certamente a nulla, e nelle *convulsioni* e *neuralgie d'origine spinale* o *ganglionare* (Quaglino), e nella *paralisi agitante* (Ogle), dove certamente resterà senza effetto.

Della più grande importanza pratica è *l'uso esterno* della fava di Calabar e sopratutto *l'applicazione della medesima sugli occhi* allo scopo di produrre artificialmente una durevole miosi. Si usa, dunque, in molte *malattie degli occhi*, dove le sue indicazioni furono anche precisate con molto fondamento, molto criterio e molto dettaglio da Græfe e da Quaglino. Si ricorre all'applicazione della fava calabarina nel sacco della congiuntiva oculare in ispecie ne' seguenti casi:

1.° Nella *midriasi da atropina*, appositamente prodotta per esaminare il fondo dell'occhio coll'oftalmoscopo o per assicurarsi la presenza di sinechie ecc., dove la midriasi dopo finito l'esame non ha più nessuno scopo, mentre riesce assai incomoda all'infermo; non v'ha altro mezzo miotico che con più certezza e senza altri inconvenienti combatta la midriasi prodotta dall'atropina. Argyll Robertsòn fu il primo che introdusse quest'impiego della fava calabarina contro la midriasi solanacea.

2.° Nella *midriasi spontanea* idiopatica da *paralisi reumatica* o *traumatica* delle fibre circolari dell'iride o dei filamenti dell'oculomotorio (Quaglino). — Credo pure, prescindendo dall'utilità terapeutica della fava calabarina in questi casi, importante il servizio che essa possa rendere alla diagnostica di certe malattie nervose. In generale, si può nella midriasi spontanea giudicare colla fava calabarina anche del grado di paralisi dello sfintere dell'iride, e fors'ancora della sede centrale o periferica della paralisi, e posta la paralisi periferica, dello stato di nutrizione o degenerazione del muscolo, onde in questi casi se ne possono ricavare importanti appoggi alla diagnosi ed alla prognosi delle malattie; credo di essere stato il primo ad adoprare, ancora a Praga, la fava di Calabar per determinare in un caso di midriasi unilaterale la origine periferica della paralisi dello sfintere (relativamente dell'oculomotorio).

3.° Nelle *sinechie posteriori*, per guarirle mediante lacerazione in seguito all'uso alternante dell'atropina e della fava di Calabar.

4.° Nelle *perforazioni della cornea* per suppurazione, ferita, ecc., se stanno più verso il margine della cornea, per impedire l'*ernia periferica* od il *prolasso dell'iride*, per evitarne le aderenze (QUAGLINO), o per possibilmente compensarlo e levarlo laddove già fosse avvenuto, come è riuscito a NUNNELEY.

5.° Per *diminuire i cerchi di diffusione della luce* ne' casi di *pupilla artificiale* troppo ampia per escissione di un gran lembo irideo, onde ristringere alquanto il nuovo spazio pupillare ed evitare la torbidezza della vista (QUAGLINO), come pure in generale nei casi di *abolita accomodazione* dell'occhio od *inuguale infrazione della luce*, nel quale caso si deve, però, adoprare la fava calabarina con prudenza ed in piccola dose, così che si ottenga sola miosi, senza perturbare maggiormente l'accomodazione.

6.° Per rendere possibile o per favorire almeno la *operazione della iridectomia* sopratutto nel *glaucona*, dove l' iride è talvolta ridotta ad un lembo sottile ; questa applicazione fatta per la prima volta da GRAEFE, fu fatta in Italia quasi contemporaneamente da QUAGLINO, che allora non ebbe ancora nozione dell'uso che ne fece GRAEFE.

7.° Nella *presbiopia acuta da paralisi dell'apparecchio accomodatore*, con o senza midriasi, consecutiva a paralisi periferica dell'oculomotorio per avere effetto transitorio (QUAGLINO, HUTCHINSON).

8.° Nell'*astenopia* da debolezza o stanchezza dell'apparecchio accomodatore per paresi dell'oculomotore, da ipermetropia, da anemia, da debolezza generale, da neuralgie del trigemino (QUAGLINO); qui gioverebbe riguardo all'abolita accomodazione contro l'innervazione mancante del tensore della coroidea (QUAGLINO, RUETE), ma il miglioramento non è che transitorio; la fava di Calabar accomoda troppo, ed in questo senso può giovare nella paralisi dell'accomodazione, ma naturalmente solo per il tempo della sua azione; per la stessa ragione rende anche possibile che i presbiopi leggano in vicinanza, vale a dire trasforma, però sempre transitoriamente, la presbiopia in miopia od almeno in visione normale.

9.° Nella *lussazione parziale della lente cristallina*, discesa in basso o spostata lateralmente per rottura o rilasciamento del legamento sospensorio, onde togliere la diplopia monoculare o la confusione della vista da midriasi (QUAGLINO).

10.° Nell'*emeralopia*, un caso della quale fu guarito con questo mezzo da WERBER.

Si spera inoltre: 11.° di dare alla cornea nelle *perforazioni ulcerose* estese della medesima una forma più piana, meno stafilomatosa (WERBER), e finalmente: 12.° si crede ancora di proporla al principio del *glaucoma lento*, dove non viene concessa l'iridectomia per impedire la midriasi e presbiopia, nella paralisi dell'orbicolare, nello spasmo dell'orbicolare e nel nistagmo (QUAGLINO).

Finalmente, ancora le *injezioni ipodermiche* dell'estratto di fava calabarina, ed oggi meglio quelle della *fisostigmina*, ossia *escrina*, si vantavano: 13.° nella cura del cholera (HILLER), con un'intenzione opposta

a quella per cui doveva servire e giovare nella coprostasi: cioè per diminuire la trasudazione intestinale mercè il riposo, l'arresto della peristaltica intestinale e l'anemia della mucosa, ma non può giovare a nulla in proposito; — 14.° nella cura del *tetano reumatico* e *traumatico*, dove il primo ad impiegare questo rimedio in siffatto modo fu Ashdown nel tetano traumatico; anche Duffy guarì colle injezioni ipodermiche un ammalato di tetano, ed ultimamente le impiegò Luigi Monti di Vienna in cinque casi di tetano (quattro casi di tetano e trismo di neonati, ed un caso di tetano traumatico in un ragazzo di quattro anni), col risultato di tre guarigioni. Monti, citando anche i casi di altri autori curati internamente o per injezioni sottocutanee colla fava di Calabar, porta una statistica complessiva di una mortalità del tetano di soli 5 sopra 16 casi, ossia di soli 31,5 $^0/_0$, statistica che assolutamente invita a proseguire i tentativi di cura del tetano colla fava calabarina, la quale, lungi dall'essere uno specifico contro il tetano, come pare voglia sperare Monti, potrà in questa malattia prendere, però, il suo posto appresso al curaro ed al bagno caldo prolungato (al qual ultimo vorrei sostituire il letto ad acqua di Hebra); — e 15.° nell'*enuresi*, dove le impiegò Fronmüller.

Dose e modo d'amministrazione. — *Internamente* la fava di Calabar polverizzata si può dare agli adulti alla dose di 10-30 centigrm., tre volte al giorno, ed ai ragazzi alla dose di 5-20 centigrm. (Harley); noi, però, raccomanderemo sempre la maggior possibile prudenza. Oggi si usa quasi esclusivamente l'estratto di fava calabarina alcoolico (vedi il § seguente) sciolto nella proporzione di 30-50 centigrammi in 5 grm. di glicerina, della quale soluzione si dànno 1-5 gocce più volte al giorno.

Esternamente per gli scopi dell'*oftalmiatria* basta una di queste medesime gocce che s'instilla nell'occhio, oppure si impiega la carta calabarata o la gelatina calabarata (vedi il § seguente).

Per le *injezioni ipodermiche* nel tetano, Duffy impiegò per gli adulti per ogni injezione circa 1 centigrm. di estratto sciolto in 18 gocce di acqua, e gli bastarono 4 injezioni al giorno; altri impiegarono fino a 5 centigrm. per volta, e fino a 30-40 centigrm. al giorno. In generale, le injezioni si devono ripetere ogni 10-15 minuti, finchè si ottenga il rilasciamento dei muscoli, e poi ogniqualvolta si osservi un nuovo irrigidimento di essi: altrimenti la fava di Calabar è senza ogni vantaggio. — Quanto ai bambini, nella clinica di Widerhofer a Vienna si impiegarono, secondo Monti, per i neonati tetanici $^7/_{10}$ di granello per ogni singola injezione, e si potrebbe, dunque, stabilirne la dose per noi tra $^1/_2$-1 centigrm. per volta, e fino a 5-7-10 centigrm. al giorno; per fanciulli più cresciuti si comincerebbe subito con 2-3 centigr. per volta.

La *fisostigmina*, specialmente il *salicilato* della medesima, si prescrive *internamente* in pillole od in soluzione (da prendersi a gocce), come pure per *injezioni ipodermiche* alla dose di $^1/_2$-1 milligrammo *per volta*, fino a 3 milligrammi *per giorno.*

§ 698. — Parte farmaceutica.

La fava di Calabar è il seme del *Physostigma venenosum* (*Leguminosæ Papilionaceæ*), pianta crescente alle coste di Guinea nel regno di Dahomeh, dove serve al così detto giudizio di Dio, per iscoprire la innocenza o reità degli imputati, secondo che questi si salvano o periscono dopo aver dovuto inghiottire parecchie di queste fave. Da ciò il nome di *Ordeal bean of Calabar*.

Il seme che descrivo dai miei proprii esemplari, è simile ad una grossa fava, lungo 3 centim., largo 1,8 centim., grosso 1,5 centim., di forma ovale, di colore nero o bruno-rosso-nero con una rafe laterale che a guisa di solco profondo percorre tutta la longitudine di un lato della fava, terminando nei centri delle estremità arrotondate; questa rafe è di color grigio-oscuro plumbeo e sormontata da due labbra rosso-brune, formate dai lembi dei cotiledoni.

La fava di Calabar contiene come principio efficace la *fisostigmina* (*Physostigminum*) od *eserina* (*Eserinum*), perchè la fava nella sua patria si chiama « Esere ». Jobst e Hesse erano i primi a separare il principio efficace della fava di Calabar, e la chiamarono calabarina o fisostigmina. Lo ottennero trattando la fava con alcool ed etere; esso rappresentò una massa amorfa o semiliquida oleiforme, di colore bruno-giallo, poco solubile in acqua con leggera reazione alcalina, facilmente solubile in alcool, etere, benzina e nelle soluzioni di soda caustica e di carbonato di soda. Dà sali cogli acidi e si scioglie in essi con colore rosso-oscuro o nero-azzurro.

Ma, secondo Vée e Leven, questo preparato era molto impuro, e perciò essi cercarono di isolare il vero principio, che poi chiamarono *eserina*, la quale sarebbe un vero alcaloide. Si otterrebbe estraendo le fave grossolanamente sminuzzate con alcool freddo, di 95^0, distillando e mescolando il residuo con una soluzione acquosa di acido tartrico; dopo riposato si allunga con acqua, si filtra, si satura, con bicarbonato di potassa in eccesso, si filtra di nuovo, si agita e si sbatte con etere ripetute volte, ed evaporando questo, si ha l'alcaloide impuro, che poi si asciuga sopra acido solforico, si scioglie di nuovo in etere privo di acqua, onde si ha l'alcaloide puro, che solo ha inerente il pigmento rosso, da cui si libera per ripetuta cristallizzazione. — Questa eserina cristallizzerebbe in piccole fogliette rombiche, che si colorano all'influenza della luce polarizzata, avrebbe un sapore debole amaro-postumo, si scioglie in etere, alcool e cloroformio, poco in acqua cui dà una reazione alcalina distinta, dà sali solubili cogli acidi, si fonde sul platino, dando vapori bianchi e si brucia senza residuo. Ma anche questo preparato è impuro.

La *fisostigmina più pura* (od *eserina pura*) viene intanto descritta oggi come una massa amorfa giallo-rossa, o come una polvere bianco-giallognola, insolubile nell'acqua, solubile nell'alcool, etere e cloroformio; dà cogli acidi sali amorfi (ad eccezione del salicilato che è cristallizzabile) e solubili nell'acqua; si decompone facilmente, dando la *rubreserina*

(*Rubreserinum*), che è un prodotto d'ossidazione di color rosso, insolubile nell'etere, privo d'azione fisiologica. — Nel commercio si trova generalmente poco puro, e molto variabile: i preparati più puri sono l'eserina di DUQUESNEL e quella cristallizzata pura di MERCK.

Inoltre molti preparati della fava di Calabar, che si trovano nel commercio, contengono assieme a questa fisostigmina, ancora la *calabarina* (*Calabarinum*), altro alcaloide, simile chimicamente alla prima, e da essa anche derivante sotto le manipolazioni chimiche. Si distingue dalla fisostigmina nella sua pochissima solubilità nell'etere e per la diversa azione fisiologica, nella quale, almeno per le rane, si avvicina piuttosto molto alla stricnina. La calabarina probabilmente non si trova come tale preformata nella fava di Calabar (BERNATZIK e VOGL).

La farmacia ne possiede:

1.° Il *salicilato di fisostigmina* (*Physostigminum salicilycum*), in cristalli inodori, o appena giallognoli, solubili in 150 p. d'acqua, ed in 12 p. di alcool; il sale asciutto si conserva anche alla luce, la soluzione si altera presto e si colora in rosso.

2.° Il *solfato di fisostigmina* (*Physostigminum. sulphuricum*) che è amorfo giallo-rosso, e serviva prima del salicilato nella pratica oculistica in soluzione al $^1/_2$ per 100.

3.° *L'estratto di fava di Calabar* (*Extractum Fabœ calabarensis*), che si prepara estraendo 200 p. di fava di Calabar con alcool di 80^0, e condensandolo alla dose di 9 p. di estratto; è bruno-oscuro, completamente solubile in alcool, imperfettamente nell'acqua (GIRTLER). Si usa come dicemmo nel § precedente.

4.° *Carta calabarata* (*Charta calabarata*), carta divisa in piccoli quadretti, impregnata di estratto di fava calabarina, serve benissimo per ottenere la miosi, ma irrita la congiuntiva dell'occhio.

5.° *Gelatina calabarata* (*Gelatina calabarata*), proposta da HART, che si prepara imbevendo piccoli quadrati di gelatina con una determinata quantità di estratto di fava calabarina.

6.° *Tintura di calabar* (*Tinctura fabœ calabarinœ*), che si ottiene digerendo la fava calabarina nell'alcool, e si dà a 2-5 gocce internamente. Non si usa nell'oculistica.

2. *Fungo muscario. Amanita muscaria. Muscarina.*

Amanita muscaria. Muscarinum (1).

§ 699.

L'amanita muscaria, che serve presso alcuni popoli dell'Asia alla preparazione di una bevanda inebbriante, è un fungo molto velenoso, che contiene come principii attivi la *muscarina* e la *colina*, più un terzo non

(1) Da non confondersi col *Muscari comosum*, trattato a pag. 327 di questo volume.

ancora noto, che uccide le mosche (per le quali la muscarina e la colina non sono velenose).

La *muscarina*, che uccide i *gatti*, alla dose di soli 2-4 milligrammi entro 2-12 ore, ed a 8-10 milligrammi anche entro pochi minuti, produce in questi animali dapprima movimenti di masticazione, *salivazione* e *lagrimazione*, vomiturizioni e vomito, borborigmi e diarrea, e poi *miosi*, di grado elevato, abbassamento della frequenza di polso, aumento di quella delle respirazioni, che rende in pari tempo difficili, andamento incerto, barcollante, e debolezza generale, ed in ultimo leggere convulsioni, cessazione del vomito e della diarrea, e diminuzione anche della frequenza delle respirazioni fino all'arresto completo delle medesime colla morte consecutiva. Nel *cane* la muscarina produce, inoltre, un'erezione fortissima, che spinge l'animale a praticare, colla cagna vicina, più volte la copula, prima che sopravvengano le convulsioni tetaniformi, la dilatazione delle pupille, la generale paralisi e la morte (Buonaccorsi).

Secondo Buonaccorsi, la morte avverrebbe per arresto del cuore.

Nell'*uomo* l'injezione sottocutanea di 2-5 milligrammi di muscarina provoca entro due-tre minuti forte salivazione, rossore del volto, forte congestione alla testa, vertigini, borborigmi, disturbi visivi per miosi, aumento della frequenza dei polsi e delle respirazioni, e forte diaforesi (Schmiedeberg e Koppe).

L'azione inebbriante che spiega la bevanda preparata coll' amanita muscaria dai popoli dell'Asia, non è dovuta alla muscarina, la cui influenza sul cervello non è finora abbastanza nota, benchè si osservino, ne' casi di avvelenamento col fungo muscario, varii fenomeni di perturbata funzione cerebrale. Essa non dipende nemmeno dalla sostanza moschicida del fungo muscario, perchè quei popoli impiegano per quelle bevande soltanto il fungo disseccato, il quale, secondo Harnack, non è più nocivo alle mosche, nemmeno sotto la forma degli estratti acquoso ed alcoolico: e solo il fungo fresco è velenoso per le mosche.

Applicata direttamente sull'occhio, la muscarina produce presto uno spasmo d'accomodazione, e nelle dosi maggiori anche forte *miosi*, e ciò per un eccitamento delle terminazioni dell'oculomotorio. La *pelle* coperta dell'epidermide non assorbe la muscarina (Buonaccorsi), ma ne viene più o meno notevolmente irritata ed infiammata.

Antidoto della muscarina è fino ad un certo punto l'*atropina*, la quale annulla i fenomeni prodotti dalla muscarina nel cuore, negli occhi, nell'intestino, nelle glandole sudoripare, ecc.: per cui si raccomandano le injezioni sottocutanee (prudentemente eseguite) dell'atropina nei casi di avvelenamento da muscarina o da fungo muscario, mentre, però, la muscarina non giova nei casi di avvelenamento da atropina (Bernatzik e Vogl).

La *colina*, del fungo muscario, detta in quanto che si trova nell'amanita muscaria, anche *amanitina*, è ritenuta oggi da molti identica alla *neurina* preparata dal cervello di bue (Dybkowsky) ed alla colina preparata dalla bile (Dybkowsky); ma considerando le differenze di opinione

tra Liebreich, Baeyer, e Würtz sulla neurina dei nervi e sulla colina della bile, resta molto dubbio in proposito. Intanto, la colina dell'amanita muscaria agisce sotto molti punti di vista analogamente alla muscarina (Gaethgens, R. Böhm), e specialmente produce anch'essa miosi, lagrimazione e salivazione. Nelle *rane* arresta poi molto presto la respirazione e produce una dispnea spasmodica anche dopo sopravvenuta paralisi generale, ma non arresta il cuore nella diastole. Sui gatti agisce più potentemente che sui conigli; questi ultimi ne risentono poco, mentre i primi vengono da 30 centig. presto paralizzati e da 50 centig. uccisi entro cinque minuti.

Dalla colina si può, del resto, ottenere artificialmente la muscarina (*muscarina artificiale*), che spiega tutta l'azione della muscarina, ed inoltre quella del curare: dal che si deve conchiudere che la *muscarina naturale* e la *muscarina artificiale*, non sono chimicamente gli stessi corpi (R. Böhm), e si è pure trovato, che la muscarina artificiale spiega la sua azione curarisimile cinquecento volte più forte di quanto faccia la colina.

In *terapia* finora è stata poco impiegata, e solo a scopo sperimentale: così che per la pratica non si saprebbe ancora dettarne le indicazioni terapeutiche.

Buonaccorsi ritiene che potrebbe giovare come *diuretico*, anche meglio della pilocarpina del jaborandi, nella *nefrite*, nella *pleurite* ed in tante altre malattie, nelle quali bisogna far sudare l'infermo; io ritengo che potrebbe giovare anche come *afrodisiaco* in certi casi di *impotenza virile*, non che come *miotico* della pupilla là dove fosse indicato ristringerla.

L'amanita muscaria è un fungo velenosissimo, *Amanita muscaria Pers.*, ossia *Agaricus muscarius L.* (*Fungi*), contiene come principii attivi e velenosi la *muscarina*, la *colina*, un terzo principio che è *moschicida*, ed altre sostanze solite a trovarsi nei vegetali. La *muscarina* (*Muscarinum*) è un alcaloide, che si presenta in forma di una massa sciroppposa, incolora come l'acqua, insipida ed inodora, che, asciugata nella stufa a secco, cristallizza irregolarmente; i cristalli sono molto deliquescenti, solubilissimi in acqua ed alcool, pochissimo nel cloroformio, insolubili nell'etere; coll' acido carbonico la muscarina dà un sale, il *carbonato di muscarina* (*Muscarinum carbonicum*), di forte reazione alcalina, mentre con altri acidi forti dà sali neutri molto deliquescenti all'aria.

La *colina* (*Cholinum*), detta anche *amanitina* e *neurina* (*Amanitinum*, *Neurinum*), è una sostanza alcaloide anch'essa, che probabilmente si ritrova in tutti i funghi velenosi ed esculenti (R. Böhm), ed anche in moltissime altre piante non ritenute punto per velenose, ed anche in sostanze animali, come prodotti di decomposizione della lecitina; si può per mezzo dell'ossidazione trasformare nella così detta *muscarina artificiale*.

Ordine IV. — Spasmopoetici.

§ 700. — Considerazioni generali.

Già fra i narcotici abbiamo avuto diversi veleni, che in un certo stadio dell'avvelenamento producono convulsioni, e quasi si potrebbe dire che tutti i narcotici in certe circostanze, in certi individui, in certe dosi, ecc. possano destare movimenti convulsivi almeno vicino alla morte dell'avvelenato. Ma si noti bene, che qui le convulsioni non sono, almeno il più delle volte, un effetto diretto e primario della droga narcotica, ma si presentano più o meno evidentemente come un effetto secondario dell'avvelenamento, come una conseguenza di alterazioni di varii organi prodotte dal narcotico, come conseguenza, per es., della perturbata o sospesa circolazione e quindi del cessato afflusso di sangue arterioso ai centri nervosi, del perturbamento vasomotorio, della stasi venosa nei centri nervosi, o della impedita respirazione per paralisi del centro respiratorio o dei muscoli respiratorii e, quindi, della sottrazione del necessario ossigeno ai centri nervei. In tutti questi casi le convulsioni transitorie sono foriere della morte, sono consecutive alla paralisi più o meno evidente di altri centri nervosi o dei muscoli; le convulsioni, insomma, che hanno luogo nell'avvelenamento dei narcotici non sono nè il primo, nè l'essenziale e principale effetto del medesimo. Se la coda della lucertola si muove agitata dopo l'avvelenamento per curare, nessuno perciò vorrà dire che il curare sia un mezzo che eccita convulsioni, e se talvolta un avvelenato da acido cianidrico muore con convulsioni, nessuno dirà che questo veleno paralizzante per eccellenza sia un mezzo di produrre spasmo.

Per *spasmopoetici,* all'incontro, intendiamo quelle sostanze, che per la loro natura producono un *primario eccitamento del sistema nervoso,* il quale si spiega *principalmente* per *contrazioni spastiche ne' muscoli, risparmiando quasi del tutto il cervello,* ed il quale può essere seguito da una paralisi finale, che, però, sempre conserverà il suo carattere secondario, essendo la conseguenza dell'effetto spastico, che impedisce la funzione di certi organi indispensabili, o conseguenza dell'eccessivo eccitamento e quindi esaurimento delle parti colpite del sistema nervoso. Insomma, mentre i narcotici producono essenzialmente e come primo fatto la paralisi, gli spasmopoetici dànno per primo od essenziale fatto le convulsioni, e come qualche movimento convulsivo si può secondariamente, come foriere ed indizio della morte imminente, avere anche dopo i narcotici, così nell' avvelenamento dagli spasmopoetici si può avere e si ha la paralisi letale come fatto secondario, e piuttosto cagionato dall'eccessivo eccitamento e quindi esaurimento nervoso, oppure (analogamente ai narcotici) dalla soppressione consecutiva di un'altra funzione indispensabile alla vita, per es. della respirazione, della circolazione e così via. La stricnina, per es., producendo per il tetano de' muscoli respiratorii l'asfissia, finisce coll'uccidere con sintomi di paralisi generale.

Gli spasmopoetici colpiscono in ispecie il *midollo spinale* ed il *si-*

stema simpatico, ed appunto nel risparmiare il cervello, od almeno il centro cerebrale della coscienza, ed anche quello della volontà, essi si differenziano bensì non da tutti, ma pure dalla maggior parte de' narcotici anche per la sede della loro prevalente azione.

Gli spasmopoetici differiscono essenzialmente anche dal gran gruppo degli eccitanti, perchè lasciano quasi libero il cervello, e concentrano la loro azione sul midollo spinale e sul simpatico, e perchè la forma principale del loro effetto sono gli spasmi, le contrazioni convulse dei muscoli.

Gli spasmopoetici, al pari della pluralità de' narcotici, devono la loro azione specifica a principii particolari da essi contenuti, che sono d'ordinario alcaloidi vegetali, come la stricnina, la brucina, la picrotoxina, talvolta forse anche acidi vegetali. Essi spiegano la loro azione dopo assorbiti nel sangue, *mercè la loro presenza* nel medesimo, dopo portati da esso *a contatto delle porzioni rispettive del sistema nervoso.* Il sangue agisce principalmente da semplice veicolo. Se la stricnina agisce anche applicata direttamente sul midollo spinale, deve questo al riassorbimento de' piccoli capillari o fors'anche ad una diretta endosmosi mercè gli umori interstiziali, che la possano portare a contatto degli elementi cellulari del midollo spinale. Gli spasmopoetici agiscono ed uccidono senza alterare anatomicamente le parti colpite del sistema nervoso, così che si deve ammettere soltanto una *fugace combinazione chimica del veleno colla sostanza nervea medesima:* ciò è in qualche modo dimostrato dal fatto che superando il maggiore pericolo, supplendo, per es., artificialmente alla funzione sospesa (colla respirazione artificiale), finchè i reni abbiano rieliminato il veleno dal sangue per mezzo delle orine (come vale specialmente per la stricnina), la vita si può salvare e l'avvelenato può ritornare sano.

Gli spasmopoetici li suddividiamo in due famiglie. Gli *spasmopoetici abortivi* sono quelli che agiscono eccitando in ispecie sul simpatico e quindi producono contrazioni, spesso ne' muscoli lisci involontarii; essi manifestano il loro effetto sopratutto sull'utero, accrescendo le sue contrazioni fino al grado di spasmo. Gli *spasmopoetici tetanici*, poi, sono quelli, che accrescono straordinariamente l'attività riflessa del midollo spinale, così che l'eccitamento dei nervi sensitivi si comunica entro il midollo spinale alle fibre centrifughe del moto volontario, senza continuare la sua via centripeta fino al cervello: questo resta tagliato fuori, il midollo spinale si rende indipendente dal centro della volontà e della percezione, e da ciò risulta quell'eccitamento straordinario dell'attività riflessa, che conduce alle più violente convulsioni cloniche generali ed al più terribile tetano e trismo in tutti i muscoli volontarii.

Famiglia I. — Abortivi.

1 *Segale cornuta. Sperone di segale. Mutterkorn.*

Secale cornutum. Ergota. Fungus secalis.

§ 701. — **Parte fisiologica e tossicologica.**

La segale cornuta contiene varii principii efficaci, non ancora con sufficiente certezza stabiliti e separati l'uno dall'altro, e quindi non ancora preparati nella necessaria purezza. La maggior parte degli sperimenti furono eseguiti con quei varii preparati, cui si appiccica il nome di « ergotina ». La segale cornuta è il rimedio delle femmine, e proprio delle femmine nell'atto della loro funzione più femminea, del parto, e da ciò si comprende quanto ebbe ragione il vecchio Clarus a dire, che se molti negano alla segale cornuta ogni azione particolare, ciò dipende dalla circostanza, che *uomini* non possono assolutamente sperimentare questo rimedio sopra di loro medesimi!

Presa *internamente*, la segale cornuta in piccole dosi non produce manifesti sintomi nelle *vie digerenti*, fuorchè in individui molto sensibili. In dosi alquanto più grandi (3-5-10 grm.) produce abbastanza generalmente asciuttezza delle fauci, inappetenza, dolori di ventre, vomiturizioni e vomito, tormini e diarrea (Hertwig, Lorinser, Jörg).

Più importante è l'azione sulla *termogenesi*, sulla *circolazione* e sulla *respirazione*. La calorificazione ne viene talvolta leggermente accresciuta (Dumèril, Dêmarquay, Lecomte); altre volte sembra non venirne influenzata affatto. Quanto alla circolazione e respirazione, non vi ha alterazione del ritmo, nè per le contrazioni cardiache, nè per i movimenti respiratorii: all'incontro, la frequenza di polso ne viene alquanto diminuita (Arnal, Danyau, Sée), talvolta dopo precesso un leggero aumento della medesima, in ispecie se furono impiegate dosi troppo piccole. Hermanides vide dopo l'estratto di Bonjean crescere in tutti i casi la frequenza de' polsi. Secondo Willebrand, il polso diventerebbe più raro, più debole e più piccolo, ciò che dipenderebbe dalla contrazione delle artèrie, osservata anche da Patrick e Mossop coll' oftalmoscopio sulle arterie piccole dell'occhio. Anche Bailly vide diminuire la forza dell'onda sanguigna. Secondo Willebrand, il cuore si contrarrebbe per la segale cornuta talmente, che la diminuzione transitoria del suo volume diventerebbe dimostrabile col plessimetro, ciò che io non potei confermare. Willebrand constatò pure indebolito l'impulso cardiaco, senza dubbio per la diminuzione del contenuto dei ventricoli. — Più importante è l'azione della segale cornuta sui *piccoli vasi sanguigni*, e sopratutto sui *capillari, il cui lume ne viene ristretto*, specialmente se era prima anormalmente dilatato (Spitzer). Da questa azione della segale cornuta sui vasi periferici, credo si possa spiegare anche la sua influenza sul cuore, senza ricorrere all'ipotesi di una influenza diretta sul centro

della circolazione, e ritengo che la diminuzione della frequenza delle sue contrazioni, accompagnata anche da un rinforzamento della sistole cardiaca, sia dovuta unicamente all'aumento della pressione sanguigna osservata da KLEBS e BINZ ne' vasi maggiori e nel cuore stesso, che risulta dal ristringimento dei vasi periferici. In questo modo l'effetto finale sul cuore sarebbe bensì analogo a quello della digitale, ma non il modo d'azione in cui quell'effetto si ottiene, onde si spiega anche la transitorietà dell' effetto della segale cornuta in confronto della durata di quello della digitale, alla quale quella si potrà bensì sostituire per un momento, ma certamente non colla speranza di risultati terapeutici ugualmente duraturi, ma colla quale si potrà talvolta utilmente combinare.

La contrazione de' vasi, consecutiva probabilmente ad un eccitamento delle fibre vasomotorie, assieme alla diminuzione della frequenza di polso, si crede possa servire ad *arrestare emorragie eventuali*. SÉDILLOT, RETZIUS e FLOURENS rilevano giustamente, che la segale cornuta agisce come *emostatico senza coagulare il sangue*. Dobbiamo, però, quì subito ricordare, che il vantaggio della segale cornuta nelle emorragie non uterine, non è affatto così sicuramente dimostrato, come molti credono, e la sua azione contro la metrorragia dipende più dalla sua influenza sull'utero, anzichè sulle fibre vasomotorie de' vasi uterini.

Tra le *secrezioni* su cui influisce la segale cornuta, è a nominarsi come la più importante quella del *latte:* POYET e COMMARMOND trovarono che nutrici che mangiavano per più lungo tempo pane impuro per segale cornuta, perdettero il latte, ma lo riebbero dopo aver lasciato quel pane cattivo.

Sul *sistema nervoso* ed in ispecie sul sistema *cerebro-spinale*, le piccole dosi non spiegano nessuna azione manifesta, od al più un'azione debole e transitoria (SÉE); ma le grandi producono, oltre un notevole rallentamento dei polsi, cefalea, midriasi (dopo la introduzione nel naso talvolta anche miosi pupillare, come videro ERVES e COMPERAT), sopore e leggeri sintomi convulsivi (sopratutto tetano dell'utero), seguiti in fine da paralisi, in ispecie degli arti inferiori. SCHROFF riferisce che in un caso di avvelenamento acuto da segale cornuta, si osservarono addirittura convulsioni epilettiche e manìa, ed anche WILLEBRAND vide dopo la segale cornuta leggere contrazioni spastiche negli arti inferiori. LORINSER, PAROLA, GROSS, BONJEAN ed altri osservarono ne' loro sperimenti su di sè medesimi dopo le dosi maggiori (4-8 grm. della polvere di segale cornuta), un senso di pienezza e peso della testa, vertigini, barcollamento e midriasi senza notevoli perturbamenti della vista (TROUSSEAU), con diminuzione della frequenza de' polsi. Negli animali le dosi grandi producono pure barcollamento, paraplegia, anestesia, scosse spasmodiche e grave prostrazione fino alla morte (LORINSER, DIEZ, GROSS, WRIGHT, TESSIER).

Moltissimi credono che l'azione della segale cornuta colpisca primariamente i *centri nervosi;* ma già SPITZER attribuiva l'assopimento cerebrale piuttosto alla stasi venosa risultante nei centri nervosi dal riflusso del sangue dalla periferia verso il centro e verso gli organi interni,

con accumulo di sangue nei grandi vasi endocranici, ed anche la dilatazione pupillare egli spiegava dalla diminuzione del sangue nell'iride. Più distintamente la segale cornuta influisce in ogni caso sulle *fibre muscolari lisce*, inducendo la contrazione delle medesime, e perciò agisce su tutti gli organi forniti di muscoli lisci, sui *vasi sanguigni* e *sopratutto sull'utero*. È possibile che questa influenza sia diretta primariamente sui muscoli lisci, ma secondo alcuni (ed è l'opinione più antica finora non sperimentalmente contraddetta) essa colpisce primariamente il *sistema nervoso simpatico*, producendo in questo dapprima uno stadio di eccitamento e poi uno stadio di depressione, a modo dei narcotici acri, e sarebbe mediante i plessi nervosi che agirebbe eccitando, non solo sui vasi e sull'utero, ma anche sulla vescica e sul retto. Ma, secondo KÖHLER, la contrazione de' vasi attribuita da BROWN-SÉQUARD ad un'influenza diretta della segale cornuta sulla tonaca muscolare dei vasi, dipende, almeno in parte, da un'azione sui *nervi* vasomotorii.

Di massima importanza in medicina è in ogni caso l'azione della segale cornuta sugli *organi genitali femminili*, che si manifesta tanto ad utero gravido come fuori della gravidanza, e si attribuisce all'eccitamento de' plessi nervosi simpatici, che presiedono agli organi sessuali. Quest'azione consiste specialmente nel ridestare le *flussioni attive agli organi sessuali della donna* e le *attive e dolorose contrazioni delle fibre muscolari uterine*. L'azione della segale cornuta sull'utero è pronta e potente, ma di breve durata.

In donne *non gravide* la segale cornuta può in proposito giovare accrescendo le flussioni alle ovaje, all'utero ed alla vagina in casi di torpida nutrizione degli organi sessuali e di debole o mancante funzione de' medesimi, sopratutto nell'amenorrea di donne torpide, idremiche; essa può giovare specialmente favorendo la uscita dell'ovulo maturato mercè l'acceleramento della rottura del follicolo graafiano nella difficile mestruazione, in quanto che la attivata flussione all'ovaja può accrescere la essudazione intrafollicolare, dalla quale dipende la rottura del follicolo e l'uscita dell'ovulo maturo; essa può in questo modo favorire anche la rottura de' vasi sanguigni dell'utero e della vagina, dalla quale dipende la comparsa della menorrea, segno visibile della mestruazione o maturazione dell'ovulo, e può quindi trasformare una leucorrea mestruale in una vera mestruazione sanguigna o menorrea; essa può, finalmente, accrescendo le contrazioni dell'utero stesso, favorire l'eliminazione dall'utero dei coaguli sanguigni, a cui può aver dato origine la emorragia mestruale in casi di difficile uscita del sangue accumulato nell'utero, sia per eccessiva inerzia uterina, o per difficile avanzamento del contenuto uterino per relativa stenosi od occlusione del canale cervicale ne' casi di inflessioni od infrazioni dell'utero. La segale cornuta può per le medesime ragioni impedire anche il concepimento, promuovendo troppo presto l'eliminazione dell'ovulo, prima del fecondamento od appena dopo l'influenza dello sperma sul medesimo. Inoltre, la segale cornuta può *nelle metrorragie arrestare il sangue, promuovendo non tanto la contrazione dei*

vasi sanguinanti stessi, *quanto producendo anche una efficacissima compressione de' medesimi per le contrazioni delle pareti uterine in cui decorrono, ed un auto-tamponamento della cavità uterina intiera*, facendola scomparire per completa contrazione dell'utero. Questa azione della segale cornuta nelle metrorragie, e l'osservazione di Taylor, che la vide promuovere l'espulsione di sanguisughe penetrate nella cavità dell'utero non gravido, dimostrano che la segale cornuta produce veramente contrazioni uterine anche fuori gravidanza. Diremo più sotto, quando la segale cornuta può nell'amenorrea tornare utile davvero e quando dovrebbe riuscire inutile o perfino nociva : qui ci contentiamo di avvertire, che la segale cornuta, promuovendo la flussione sanguigna alle ovaje ed aumentando la essudazione sierosa nel follicolo graafiano, può, se questo resiste, favorire anche la formazione dell'idrope del follicolo graafiano, della *cisti ovarica*.

Nelle donne *gravide* poi la segale cornuta può uccidere l'ovulo fecondato e già fissato nell'utero, accrescendo di troppo l'iperemia alle parti sessuali, perturbando i suoi rapporti colla placenta nascente, ridestando forse una *metrite acuta catarrale* o *parenchimatosa* e promuovendo quindi l'eliminazione dell'ovulo per le sforzate contrazioni dell'utero, nel quale senso la segale cornuta può agire come un *abortivo ne'primi principii dello sviluppo dell'ovulo* fecondato, *purchè la donna sia disposta ad abortire*. Essa può in modo analogo *promuovere l'aborto anche a gravidanza avanzata*, nella quale epoca, *sempre trattandosi di donne disposte*, agirà in ispecie irritando l'utero fino all'infiammazione, promuovendo il distacco della placenta, uccidendo per avvelenamento il feto medesimo, e sforzandone poi l'espulsione per violente contrazioni dell'utero. Essa può pure, adoprata da un molto esperto ed anzitutto *molto prudente* medico, riuscir utile all'epoca del parto ne' casi di *inerzia uterina*, di debolezza delle doglie, soccorrendo in questo modo la meccanica naturale del parto e risparmiando le operazioni, in ispecie l'applicazione del forcipe, e salvando il feto dall'asfissia minacciata dalla cessazione delle doglie dopo dilatata la bocca dell'utero e rotte le membrane dell'uovo. — La segale cornuta può finalmente diminuire ed *arrestare le emorragie* che seguono durante od immediatamente dopo il parto o nel puerperio, e può *favorire anche l'espulsione della seconda*.

La segale cornuta, quantunque possa riuscir utile nei casi di inerzia uterina, non è, però, del tutto scevra di *pericolo per la madre e per il feto*. Si noti che le doglie prodotte dalla segale cornuta si distinguono da quelle fisiologiche per ciò che sono continue, uniformi, durature, senza rilasciamento periodico, con dolore anche maggiore di quello delle contrazioni uterine spontanee. Si noti ancora che l'azione di una dose sufficiente dura 1-1 $^1/_2$ ore. Trousseau avverte giustamente, che la violenza delle doglie prodotte dalla segale cornuta può minacciare i polmoni, il cervello ed altri organi interni della donna e può favorire le lacerazioni del perineo e delle labbra ed io m'accordo completamente con lui, se la dice *controindicata specialmente nei casi di eclampsia delle partorienti* e di altre convulsioni durante il parto, benchè Waterhouse, Mitchell,

Roche, Brinkle e Godquin l'abbiano impiegata felicemente anche in casi siffatti. Al feto poi la segale cornuta può nuocere pure per la violenza eccessiva delle contrazioni uterine, sopratutto se la pelvi non è bene conformata e non è abbastanza ampia, e la durevole pressione dell'utero che non ha intermittenza come nel parto normale, espone specialmente la testa del feto e tutto il corpo a serio pericolo, ed interrompe troppo presto la circolazione sanguigna nel cordone ombelicale compresso, come pure nell'utero stesso e nella placenta, onde s'inceppa anche la funzione del *cuore del feto*, e dopo nato ne *manca la respirazione* ed il *feto nasce facilmente asfittico*. Anche l'*avvelenamento del feto*, il così detto *ergotismo dei neonati*, benchè questo sia meno a temersi (Scanzoni, West), pure non è del tutto a trasandarsi. Perfino Blariau, che è partigiano dell'uso della segale cornuta, dice che con essa *i feti nascono morti nella proporzione di uno sopra cinque*, ed è interessante a sapersi che è venuto l'uso di parafrasare il nome di *pulvis ad partum* con *pulvis ad mortem:* ma bisogna persuadersi, che causa di questa letalità maggiore è d'ordinario la violenza delle contrazioni uterine e quindi la compressione del feto, temuta già da Ancelon, e non l'ergotismo, l'avvelenamento del feto per segale cornuta, giacchè questo non può aver luogo così facilmente, perchè la compressione della placenta, l'interruzione de' suoi rapporti coll'utero, rende difficile il passaggio del veleno nel feto.

Negli animali non si è potuta constatare l'azione della segale cornuta sull'utero (Bonjean, Wright), benchè si sia osservato, dopo l'alimentazione con segale cornuta delle troje, delle cagne e delle gatte gravide, l'aborto, e si sia veduto perfino un'epizoozia di aborto nelle vacche nutrite con farina di segale guasta per segale cornuta (Percy, Oslerf, Laurent, Diez), e benchè Youatt avesse sperimentato con successo la segale cornuta contro la debolezza delle doglie negli animali.

L'*uso per molto tempo continuato* di dos piuttosto grandi di segale cornuta, diventa causa di un *avvelenamento cronico particolare*, conosciuto sotto i nomi di *ergotismo* e di *rafania*, e rappresentato da due forme principali, l'*ergotismo convulsivo* e l'*ergotismo gangrenoso.*

Nell'*ergotismo convulsivo*, il quadro morboso comincia con fenomeni *dispeptici*, fame canina, sete, vomiti, coliche e diarrea, accompagnati da peso alla testa, vera cefalea, vertigine, rumore agli orecchi, stanchezza, ecc., a cui seguono il senso di *torpore* ed *anestesia cutanea* più o meno pronunciata e più o meno estesa, ma da cui sono sopratutto colpite le dita delle mani e dei piedi, e che può diventare anche completa ed estendersi anche a tutto il corpo (salvo la testa), un senso di molestissimo *prurito* e *formicolio* nella pelle di tutto il corpo, più tardi *debolezza generale*, e spesso anche *fenomeni convulsivi*, sopratutto contrazioni spastiche nei flessori, trismo ed opistotono, scosse muscolari violente e contrazioni toniche, specialmente nei flessori, talvolta tetaniformi, altre volte con accessi epilettiformi o catalettici, ed anche parossismi maniaci, i quali più tardi possono passare in *paralisi*, accompagnata da midriasi, amaurosi, vertigine, delirio, grave apatia, stupore e sopore, ma possono uccidere anche sotto convulsioni o per esaurimento entro pochi giorni o settimane.

L'*ergotismo gangrenoso* comincia più o meno con fenomeni simili, come la forma precedente, ma la nutrizione generale vi soffre in modo più evidente, così che dopo pochi giorni tutti i tessuti si raggrinzano, la pelle si fa fredda ed asciutta, come di pergamena, le mammelle avvizziscono e si perde la secrezione del latte, si sviluppano facilmente furuncoli e negli ultimi stadii de' casi letali si sviluppa non di rado *gangrena spontanea*, raramente *sfacelosa*, ordinariamente *secca*, in varie parti del corpo, il più spesso ai piedi e specialmente alle dita dei piedi, meno spesso alle mani, la quale dipende probabilmente da trombosi di arterie (Maisonneuve), cosa che troverebbe il suo riscontro anche nelle trombosi ialine, trovate da Recklinghausen nelle minime arterie della cresta di galli avvelenati coll'acido sfacelinico, spiegata da lui per le troppo forti e durevoli contrazioni delle arteriole, e che s' accorda coll' opinione di Willebrand, della contrazione delle arterie dei capillari e della risultantene anemia locale. Di solito staccandosi le parti necrotizzate e messo l'individuo in buone condizioni igieniche, si ottiene la guarigione, ma altre volte avviene la morte talvolta per setticemia, più spesso per esaurimento. Le funzioni del cuore e della respirazione non sogliono in questi casi offrire nulla di rilevante, e quelle del rene si possono mantenere normali: maggiore interesse offre l'abbassamento anche obbjettivo della temperatura che precede ed accompagna il collasso finale e le manifestazioni gangrenose.

Le due forme di ergotismo si sono osservate separatamente dominanti in modo epidemico e geograficamente distribuite, così che le epidemie dell'Europa occidentale (Francia, Svizzera ed Inghilterra) erano date prevalentemente dall'ergotismo gangrenoso, e quelle dell'Europa orientale (Germania, Svezia e Russia) dall'ergotismo convulsivo. Ma altre volte ambedue le forme si trovarono contemporaneamente nella stessa epidemia, e talvolta nello stesso individuo la gangrena si sviluppa dopo che già per molto tempo hanno durato i perturbamenti nervosi, come ultima conseguenza dell'avvelenamento e foriera della prossima morte: altre volte, però, la gangrena è di bel principio la forma prevalente dell'ergotismo, come altre volte ancora l'ergotismo convulsivo prevale ed uccide, senza che si spinga mai alla forma gangrenosa. Oggi, fortunatamente, grazie al progresso delle industrie e dell'agricoltura ed alla moltiplicazione delle vie e dei mezzi commerciali, epidemie di ergotismo non si osservano più da molti decennii, ed anche i singoli focolai, limitati a qualche villaggio od a qualche famiglia, sono diventati rarissimi.

All'autopsia degli individui morti da ergotismo, il sistema nervoso non diede nulla di caratteristico.

La malattia si è osservata il più delle volte in individui che aveano mangiato per molto tempo pane di segale preparato con farina ricca di segale cornuta, ed oggi l'esistenza dell'ergotismo come malattia è abbastanza constatata, benchè Hamilton l'abbia voluto negare del tutto, dicendo che la segale cornuta agisce solo sulla fantasia dei medici, e benchè Dance voglia riferire le epidemie di ergotismo ad epidemie di acrodinia. È vero che anche Trousseau non volle attribuire all'uso giornaliero per

un anno e più di pane ricco di segale cornuta altro che una piacevole ebbrezza, un sentimento di ilarità, ma egli concede le osservazioni di TESSIER sulla potenza velenosa della segale cornuta, e dice egli stesso, che la ebbrezza è finalmente, dopo lungo uso di pane così guasto, seguita da apatia e stupidezza, e talvolta da gangrena. RETZIUS, TESSIER, PATZE e specialmente BONJEAN trovarono, del resto, che la segale cornuta sottoposta al processo della panificazione perde molto in forza, onde si possono spiegare molte delle apparenti contraddizioni sulla velenosità del pane così preparato, tanto più che la segale cornuta raccolta non prima della messe è più debole di quella che si richiede per le farmacie. SCHROFF, che cita in proposito le osservazioni degne di fede di KRATZMANN, avverte giustamente, che se l'ergotismo si è osservato solo in individui deboli, poveri e per molte altre circostanze immiseriti, esso pure tanto nella forma convulsiva, quanto in quella gangrenosa, non si constata se non in individui che avevano contemporaneamente ingerito molta segale cornuta.

RICKER osservò sei casi di *avvelenamento acuto da segale cornuta*, dopo pane che ne conteneva moltissimo. I sintomi in tutti erano asciuttezza delle fauci, peso e pressione allo stomaco, cattivo sapore, vomito di chimo, muco e bile, vertigine, debolezza generale e sete; in due casi si ebbe anche diarrea; dopo due giorni si ebbe guarigione dopo l'uso di purganti.

Passiamo ora in rivista i componenti principali della segale cornuta, secondo sono stati stabiliti (benchè finora con poca sicurezza) dai diversi loro scopritori, non che i principali preparati farmaceutici, che in parte anch'essi furono creduti principii attivi della segale cornuta, od almeno considerati come principalmente ricchi del principio attivo e quindi particolarmente efficaci.

Al principio veramente attivo della segale cornuta, si è convenuto di dare il nome di *ergotina* (*Ergotinum*); ma finora regna tale confusione su questo principio efficace della droga, che da alcuni è ricercato in un alcaloide, da altri in un acido, che non ancora si sa, quale dei principii finora trovati nella segale cornuta meriti veramente questo nome, nè se finora si sia riusciti di isolarlo, di prepararlo puro: e quindi si dà il nome di ergotina oggi ancora non solo a preparati impuri, ma perfino ad estratti della segale cornuta.

L'*acido ergotinico* di KOBERT, introdotto nello stomaco, è negli animali quasi privo d'ogni azione, perchè viene troppo lentamente assorbito, o forse decomposto in prodotti inerti. Ma injettato nelle vene, od anche sotto la pelle, paralizza in senso ascendente il midollo spinale ed il cervello, anche se usato in piccole dosi, ed abbassa la pressione sanguigna.

Sull'utero, gravido o no, l'acido ergotinico non spiega alcuna influenza; il feto muore, però, se la pressione sanguigna ne fu troppo abbassata (KOBERT).

L'*acido sfacelinico* di KOBERT sarebbe la causa produttrice della gangrena segalina; certo, che introdotta per bocca nei cibi ai galli, pro-

duce la mortificazione della cresta, e dopo l'ingestione più a lungo continuata, anche della lingua, del palato, dell'epiglottide, e perfino di parti delle ali; anche un giovane majale ne ebbe gangrena agli orecchi ed al naso. Invece, i conigli, gatti e cani non ne ebbero gangrena, ma solo (come pure i galli) emorragie di diversi organi, specialmente dello stomaco ed intestino (Kobert, Recklingkausen, Bernatzik e Vogl).

L'*acido sclerotinico* di Dragendorf e Podwissotzky produce paralisi dei centri nervosi nelle rane alla dose di soli 3-4 centig. e la paralisi comincia agli arti posteriori e guadagna poi tutto il corpo; la paralisi sarebbe accompagnata da una particolare intumescenza della pelle. La eccitabilità riflessa del midollo spinale ne viene notevolmente depressa, completamente nelle rane, molto meno negli animali a sangue caldo. Le terminazioni periferiche dei nervi sensitivi e dei nervi motorii e dei muscoli striati non vengono colpite nell'avvelenamento per injezione sottocutanea od intravenosa, ma bensì ne vengono paralizzate quelle dei nervi sensitivi, in seguito all'applicazione diretta sui nervi dell'acido sclerotinico. L'acido sclerotinico accelera i movimenti peristaltici dell'intestino e produce contrazioni forti dell'utero (con pallore ed anemia quasi completa del medesimo per la compressione dei vasi compresi e compressi fra le fibre muscolari uterine), gravido o non gravido che sia, senza nuocere, nel primo caso, al feto.

L'attività cardiaca non ne viene depressa nei mammiferi (ma bensì nelle rane), la pressione sanguigna s'abbassa dopo le piccole dosi transitoriamente, dopo le grandi durevolmente, la respirazione viene rallentata e cessa prima delle contrazioni cardiache, la temperatura ne viene evidentemente abbassata. I mammiferi muojono per la paralisi respiratoria, i conigli dopo 80 centig., i piccoli gatti dopo 30 centig., le rane dopo 12 centigrammi (Dragendorff e Podwissotzky, Nikitin). Secondo gli sperimenti di Queirolo, le piccole dosi di 5-10-15 centig. injettate sotto la pelle non hanno, però, nessuna influenza nè sulla frequenza dei polsi nè sul calibro dei vasi sanguigni, e quasi nessuna le dosi grandi di 2-4 grm. usate per bocca.

La *scleromucina* agisce sulle rane come l'acido sclerotinico.

L'*ergotinina di* Tanret produrrebbe, applicata per injezione sottocutanea, nei cani, alla dose di 8 centig., abbassamento della temperatura e vomito, ed a 10 centig. morte entro poche ore; in un coniglio produsse, alla dose di 6 centigram., prima convulsioni, poi paralisi, discesa notevole della temperatura e morte (Picard); nelle rane produrrebbe pure paralisi motoria e sensitiva, e morte entro 10 minuti. Ma, secondo Kobert, è senza alcuna azione, se pura, ed anche, secondo Eulenburg, le stesse injezioni ipodermiche di *citrato d'ergotinina* sciolto (della ditta *Gehe e comp.*) non produrrebbero (alla dose di 0,0002-0,0007-0,001 negli adulti) null'altro che una transitoria diminuzione della temperatura e della frequenza dei polsi e della tensione arteriosa.

La *picrosclerotina* paralizza le rane nel moto e nel senso e le uccide in circa dieci minuti (Blumberg).

La *cornutina* di Kobert sarebbe, secondo il suo scopritore, l'unico

alcaloide attivo della segale cornuta, e produrrebbe negli animali a sangue caldo nelle piccole dosi diarrea e vomito, salivazione, rallentamento delle contrazioni cardiache per irritazione del vago, aumento della pressione sanguigna per irritazione del centro vasomotorio, contrazioni dell'utero gravido e non gravido; nelle dosi maggiori cagionerebbe convulsioni e rigidezza muscolare. L'aborto sarebbe conseguenza della combinata azione della cornutina e dell'acido sfacelinico (KOBERT, BERNATZIK e VOGL).

L'*ergotina* di WENZELL, come pur quella di WIGGERS e degli altri autori e preparatori, non che l'*ecbolina* di WENZELL (che, secondo BLUMBERG, sarebbe identica alla ergotina dello stesso autore) non sarebbero, secondo DIAGENDORFF e PODWISSOTZKY, sostanze pure, ma, al pari della ergotinina di TANRET, mescugli contenenti uno stesso alcaloide di pochissima o nessuna azione sulle rane.

L'*ergotina* di WIGGERS, che sarebbe *acido ergotico*, secondo WINKLER, sperimentata alla dose di 20-50 centigrammi produce presto obesità della testa e cefalea, con dilatazione della pupilla, dolori di ventre ed inappetenza, asciuttezza delle fauci e rapida diminuzione della frequenza di polso, che, però, dopo breve tempo ritorna allo stato normale. Agisce anche sull'utero in guisa della segale cornuta, ma con maggiore intensità. Secondo WIGGERS, spiegherebbe la sua principale influenza sul midollo spinale e sul simpatico. Un mezzo grammo uccise un gallo in tre giorni.

L'*olio grasso di segale cornuta,* ossia *olio d'ergota,* a cui BONJEAN attribuisce specialmente gli effetti tossici della segale cornuta, preso a 10-20 centigrammi anche in ostia, produce malessere generale, aumento della salivazione, nausea, inappetenza, vomiturizioni e vomito, senso di calore e bruciore nello stomaco; sulla frequenza di polso pare non abbia nessuna influenza. SÉE gli nega ogni azione, e se esso anche, secondo HOOKER, WRIGRT, PAROLA ed altri, rappresenta il *principio tossico* della segale cornuta, ciò si può ritenere per lo meno per esagerato: anzi, sembra che i suoi effetti tossici siano dovuti solo alle impurità tossiche che contiene (TH. HUSEMANN). Alcuni vorrebbero principalmente all'olio d'ergota attribuire anche gli effetti terapeutici della segale cornuta: LEGRIP e BERTRAND, però, negano questo recisamente.

Tutti gli *estratti acquosi* della segale cornuta producono come sintomo principale negli animali la paralisi che comincia agli arti posteriori e poi colpisce pure gli anteriori, senza spiegare, però, se non dati a dosi troppo grandi, alcuna influenza sul cuore e sulla respirazione (ZWEIFEL).

L'*estratto di segale cornuta* di BONJEAN, detto impropriamente *ergotina di Bonjean,* doveva essere il veicolo principale del principio emostatico della segale cornuta (BONJEAN, BESSON, CHEVALLEY, BARION, BLANC, REVET, NONAT, CARRAT, KOYEN, GUÉRARD, DEPAUL, ARNAL, PIORRY); esso gioverebbe contro tutte le *emorragie* interne ed esterne anche da vene maggiori, ed assieme alla compressione anche contro quelle da arterie lese: perfino ne' casi di taglio trasverso della carotide si ottenne così l'arresto del sangue entro sette minuti, e dopo venti minuti si potè levare la filaccia e la ferita guarì normalmente presto (BONJEAN),

ciò che conferma anche FLOURENS. Secondo GROSS, l'estratto in discorso agisce quattro volte più intensamente che la segale cornuta. ARNAL gli toglie un po' della sua importanza, dicendo che se esso giova contro le emorragie interne attive, è nocivo nelle passive e senza efficacia nelle esterne. Dagli esperimenti di SÉE risulta che l'estratto di Bonjean arresta davvero sovente le emorragie di varii organi interni, e non solo dell'utero; esso agisce, del resto, meglio nelle emorragie abbondanti, anzichè ne' così detti stillicidii, che gli resistono molto ostinatamente, e la emorragia recidiva con molta facilità; contro le emorragie esterne anche, secondo SÉE, non gioverebbe nulla. Da tutto ciò si vede che le opinioni sono molto divise e gli atti non ancora sono chiusi; pare, però, certo in ogni caso che BONJEAN esagerò molto l'efficacia del suo preparato.

Quanto alla *terapia dell'avvelenamento acuto,* saranno sempre indicati in principio gli emetici ed i purganti, se non v'ha spontaneo vomito o diarrea; più tardi sonosi trovati utili i mucilaginosi, gli acidi vegetali, e finalmente gli eccitanti, come aromi, spiritosi, caffè nero carico amaro, etere, ammoniaca. PHOEBUS raccomanda come antidoto *acqua clorata,* dalla quale spera che possa decomporre l'ergotina; altri l'*acido tannico,* altri ancora, come HENKEL, l'*acqua jodata.*

Nell'*ergotismo cronico* la cosa principale è una buona vittitazione, non solo la esclusione di ogni farina che possa contenere segale cornuta, ma sopratutto la limitazione per un certo tempo del vitto e quasi esclusivo uso di *cibi animali.* Tanto nell'ergotismo convulsivo come in quello gangrenoso, si vantano le grandi dosi di *oppio,* colla gratuita intenzione di deprimere i nervi eccitati e specialmente anche di ristabilire la circolazione perturbata o di ridilatare i vasi ristretti; se ne darebbero 2-3 centigrm. ogni due ore, da consumare fino a 20-25 centigrm. al giorno (JANSON, HUFELAND, WAGNER, TAUBE). In Austria è in uso come antidoto popolare il *solano nero* (MALY). Molto utile è anche l'*idroterapia,* e nella forma gangrenosa si devono medicare le località colpite con *eccitanti* ed *antisettici,* specialmente decozione vinosa di china, tintura di arnica, mucilagine canforata, acido fenico, mezzi che gioveranno ben più dell'oppio! L'*amputazione* è piuttosto controindicata, perchè si tratta di causa generale costituzionale; WERNHER che la praticò, non ne ebbe mai vantaggio.

§ 702. — **Parte clinica.**

In terapia la *segale cornuta* sembra essere stata menzionata la prima volta nel 1668 da CAMERARIUS, che ne cita l'uso popolare come di rimedio segreto presso le levatrici e gli empirici di quell'epoca, ma non crede alla sua proprietà di promuovere ed accelerare il parto; nel 1677 è, però, raccomandata da RAY contro i lochi abbondanti ed emorragici, e poco dopo BAUTZMANN le riconosce qualche virtù ecbolica, tocica, e nel 1774 ne prende PARMENTIER la difesa contro coloro che ne vorrebbero

proibito l'uso per il popolare abuso che se ne faceva in Germania, in Italia e specialissimamente in Francia.

Oggi si può dire, che la segala cornuta, come pure l'*ergotina* di WIGGERS e quella di BONJEAN, riescono utili *internamente:*

1.° Nell'*inerzia dell'utero durante il parto* per *rinforzare le doglie* là dove sono deboli o quasi mancanti nel *periodo dell'espulsione, dopo già dilatata la bocca dell'utero ed assicurata la posizione della testa del feto*, e dove *non vi ha alcun ostacolo meccanico* all'uscita del feto. A questo scopo la segale cornuta fu dopo PARMENTIER studiata e commendata nel 1777 da DESGRANGES di Lyon, nel 1778 da PAWLISKY, e poi nel 1807 da STEARNS di New-York, e pochi anni dopo da PRESCOTT, pure di New-York. Le osservazioni sfavorevoli alla segale cornuta di GARDIEN, di DESORMEAUX, di CAPURON, di CHAUSSIER e di MADAME LACHAPELLE dimostrarono soltanto, che le indicazioni del rimedio non erano ancora bene fissate ed aprirono il campo alla discussione ed alle nuove ricerche sperimentali. Contro GOUPIL, VILLENEUVE, CHRESTIEN, DENHAM, MÉRIER, GARRAWAY (che volle colla segale cornuta richiamare perfino in vita i neonati asfittici), MAYER, HOOGEWEG, HECKER, KRIEGER, BARTELS, FEIST, BLARIAU, DUBOIS, JOULIN, ELY, PEREIRA, CREDÈ, CHAPMAN, MILLET, BESSON, NÆGELE, GRENSER, KIWISCH, SCANZONI, SEYFERT, BUSCH, BIGESCHI, BALARDINI, BONGIOVANNI, PAROLA, LOVATI, GIUS. LEVI, VITTORELLI e moltissimi altri, che affermarono l'utilità di questo rimedio nell'inerzia uterina per la donna partoriente e l'innocuità della medesima per il feto, sta un'altra falange di osservatori, che gli nega il posto d'onore nella terapia degli ostetrici, considerandolo come nocivo alla vita del feto, sia per diretto avvelenamento, sia per asfissia da perturbamento della circolazione ne' vasi uterini, e fra questi citiamo RAMSBOTHAM, BEATY, ANCELON, HARTING, RITGEN, ED. SIEBOLD, HECKER, DEPAUL, JÖRG, STEIN, MEISSNER, KILIAN, DEVEES e GIUSTINO MAYER. Così, secondo DEVEES, le contrazioni uterine provocate dalla segale cornuta favorirebbero per la loro tumultuarietà facilmente le lacerazioni del perineo e perfino l'inversione dell'utero. Ma, secondo la statistica di BAYLE, la segale cornuta prestò eminenti servigi in 1051 casi sopra 1176 di inerzia uterina. Già 10-20 minuti dopo l'introduzione di dosi sufficienti di segale cornuta, le contrazioni dell'utero si fanno più energiche, più frequenti e più durevoli delle normali. È permesso usare la segale cornuta solo nei casi in cui il parto dura troppo a lungo per l'insufficiente forza e durata delle contrazioni uterine o per la loro troppo poca frequenza, ed anche in questi casi solamente: *a.* quando la pelvi è abbastanza ampia, le parti molli sono normalmente formate ed il perineo è abbastanza cedevole; *b.* dopo che già è assicurata la normale posizione del feto e la sua normale grandezza e che la testa è sufficientemente incuneata nell'apertura della pelvi, così che non v'ha pericolo che essa si potesse nuovamente liberare e rinculare; *c.* dopo che è già avanzata l'apertura della bocca dell'utero e che sono rotte le membrane dell'uovo, in modo che il travaglio del parto non debba più durare troppo lungo tempo (secondo BRAUN, non

una mezza od un'intiera ora dopo somministrata la segale cornuta), nè si abbia a temere troppo da un intempestivo rinforzamento delle doglie, nè dalla interruzione de' rapporti vascolari tra madre e figlio, nè resti molto tempo alla segale cornuta per passare dalla madre nel sangue del feto stesso prima che s'interrompano i suoi rapporti vascolari colla madre. Se HASLAM ed altri trovarono utili la segale cornuta anche prima che fosse aperta la bocca dell'utero, ciò dimostra solo che qualche volta la dilatazione del collo dell'utero può venir favorita dalle consecutive contrazioni uterine, ma in ogni caso è a condannarsi ricisamente l'uso della segale cornuta in quell'epoca. Devo notare che trattandosi di insufficienza delle doglie e contemporanea eccessiva resistenza delle membrane dell'uovo, si deve, prima di pensare alla segale cornuta, procedere alla rottura artificiale di queste ultime, quando la bocca dell'utero è molto dilatata e la posizione della testa del feto è assicurata. Per guarentire maggiormente la vita del feto, si badi bene ai toni del cuore fetale, e, cominciando appena questi a farsi irregolari, si proceda all'applicazione del forcipe, come pure rendendosi eccessiva la violenza delle doglie da minacciare il perturbamento della circolazione, si ricorra per tempo al bagno tiepido, o si acceleri coi mezzi manuali il parto. BRAUN dice la segale cornuta indicata anche in certi casi di presentazione pelvica del feto.

La indicazione rigorosa più sicura l'avrà forse nella *semplice inerzia*, dove sono soddisfatte tutte le sopracitate condizioni del suo impiego, *dove il feto si presenta con la testa, dove il bacino della partoriente è normale, dopo che la bocca uterina è abbastanza dilatata e la testa del feto abbastanza discesa:* quando l'inerzia si stabilisce dopo scolate le acque e non vi ha un ostetrico pronto che in altro modo sappia accelerare il parto: qui il feto è minacciato da asfissia per la durata del parto ad acque scolate, e la segale cornuta, rinforzando l'utero, può salvarlo, perchè abbrevia il parto. LANGLADE sconsiglia la ripetizione delle dosi di segale cornuta, se la prima somministrazione non fu seguìta da doglie sufficientemente vive. — LERICHE raccomanda l'uso della segale cornuta per impedire od abbreviare le doglie *postume* al parto, e la somministra nel momento in cui passa la testa del feto per l'apertura della pelvi. — Il nostro GIUSTINO MAYER considerando che i casi di *vera inerzia dell'utero* sono rarissimi nel travaglio del parto, e che il più delle volte le contrazioni sono insufficienti ed in fine per stanchezza s'indeboliscono, solo perchè vi ha un ostacolo meccanico al parto, non usava mai la segale cornuta durante il travaglio, ed anche nei casi di vera inerzia uterina le preferiva la faradizzazione, che, però, non sappiamo se sia scevra di inconvenienti per il feto. Ma anche questo giudizio potrebbe considerarsi come eccessivamente severo contro la segale cornuta, e mi pare che HUSEMANN abbia trovato la giusta nota, dicendo che l'accusa che la segale cornuta uccide il feto, così spesso elevata contro questo rimedio in Francia ed in Inghilterra, deponga solo contro la serietà del giudizio critico degli accusatori, giacchè grandissima parte delle morti del feto nelle condizioni indicanti l'uso della segale cornuta, dipende dalle condizioni del parto determinanti da loro l'asfissia del

feto. HUSEMANN raccomanda saviamente, di limitarsi sempre, se si crede di dover dare la segale cornuta contro l'inerzia uterina, *a poche dosi*, perchè la continuazione del rimedio per più ore può mettere in pericolo la vita del feto, ed inoltre è inutile, perchè se le prime dosi non provocano le contrazioni uterine, le seguenti non lo fanno certamente. — Anche l'accusa, che la segale cornuta cagioni spesso la *rottura dell'utero* (HARDY) è ingiusta, perchè questa è avvenuta solo in condizioni, in cui la segale cornuta non era indicata, per non essere stata abbastanza dilatata la bocca dell'utero, o per esservi state condizioni anatomiche anormali del bacino (TH. HUSEMANN).

2.° Per *accelerare la secondazione tardiva,* se dopo compiuto il parto si stabilisce inerzia uterina, la placenta non esce nonostante si tiri dolcemente il funicolo ombelicale, e la mano dell'ostetrico applicata sull'ipogastrio constata l'assenza completa delle contrazioni dell'utero; in questi casi la segale cornuta prestò buon servizio a BORDOT, DAVIES, DUCHATEAU, MORGAN, BENTON, HILDRETH, MAURAGE, BALARDINI, MAYER, GIUSTINO MAYER, FEIST, e di speciale importanza si rende il suo uso, se il ritardo dell'espulsione della placenta è accompagnato da abbondanti perdite di sangue.

3.° Per *accelerare la tardiva involuzione dell'utero*, e per *espellere i coaguli sanguigni*, che dopo il parto si accumulano nell'utero in seguito ad inerzia uterina pospuerperale: qui la segale cornuta agisce nello stesso modo coma sopra (MAYER, FEIST, BALARDINI, GOUPIL, BERDOT, MANDEVILLE). La segale cornuta è stata trovata utile anche per *espellere mignatte penetrate nell'utero non gravido* (TAYLOR).

4.° Per provocare *l'aborto* od il *parto prematuro*, al quale scopo la segale cornuta potrà certamente giovare ben meno di quanto generalmente si crede. HECKER le nega perfino la virtù abortifaciente, e FEIST la raccomanda nell'aborto e nel parto prematuro meno per favorire questi, che per combattere le metrorragie contemporanee, o per sollecitare l'espulsione del feto, quando questa *non si può più evitare*. Non è a negarsi, che la segale cornuta, se presa per più lungo tempo da una gravida, possa qualche volta cagionare la morte del feto ed in questo modo promuovere anche l'aborto, come dicono RAMSBOTHAM e RAYNES, e come riferisce HARTING che vide la segale cornuta produrre metrorragie dell'utero gravido (senza combinazione di placenta previa?) e morte del feto, consecutivamente ad una forte flussione verso l'utero ed a distacco della placenta per le contrazioni uterine; ma *dove non vi abbia già la disposizione all'aborto*, sia per vizio della madre o per poca vitalità del feto, noi dubitiamo, che la segale cornuta riesca ad ottenere un tanto effetto, e secondo DANYAU la maggior parte de' tentativi d'aborto criminale non riescono nemmeno allo scopo, ciò che dipende dal fatto che la segale cornuta nei primi mesi produce molto più difficilmente contrazioni uterine che negli ultimi. In ogni caso, appunto perchè dove potrebbe agire così minaccerebbe la vita del bambino, non la si può considerare con OLIVETI come un mezzo adatto a promuovere il parto prematuro, allorquando questo fosse richiesto da considerazioni mediche. — La giustizia crimi-

nale ha troppo spesso l'occasione di interpellare i medici forensi e le facoltà universitarie sulla causa di aborti ed anche di aborti letali, nei quali l'onore del dibattimento spetta alla segale cornuta, che doveva salvare la perduta verginità o coprire il delitto matrimoniale od il fallo di una vedova.

5.° Ne' casi di *polipi uterini*, *fibromi* e *miofibromi*, di *idatidi* e di *mole*, che si possono talvolta espellere mediante la segale cornuta, come risulta dalle osservazioni di DAVIES, HAGERSTOWN, MACGILL e COLUZZI. Speciale interesse hanno le osservazioni di COLUZZI, il quale si servì della segale cornuta, secondo quanto riferisce PEPERE, tanto per iscopo diagnostico, per rendere il polipo mercè le contrazioni uterine più accessibile all'osservazione diretta, facendolo sporgere fuori della porzione vaginale (dilatata per la contemporanea applicazione di unguento di belladonna o di stramonio o per altri mezzi), quanto per iscopo terapeutico, in quanto che il COLUZZI riuscì in due casi ad ottenerne, mercè le violente contrazioni uterine, lo strozzamento del polipo rinchiuso nell'utero, nello stesso modo in cui l'avrebbe strozzato una legatura, e lo vide cadere dopo un certo tempo, grazie alle reiterate dosi della segale cornuta. Anche VITTORELLI trovò che la segale cornuta, determinando talvolta l'estrinsecamento di tumori intrauterini, può concorrere alla facilità operativa.

6.° Nelle *emorragie uterine* in generale, e particolarmente:

a) In quelle *avanti, durante e dopo il parto*, come pure dopo l'*aborto*, ne' quali casi la sperimentarono utile DENHAM, BESSON, MÉRIER, FOREL, FEIST, DUBOIS, GOUPIL, MANDEVILLE, BORDOT, BALARDINI, LERICHE. Anche nelle emorragie della *placenta previa* la segale cornuta riesce talvolta utilissima (FEIST), ma assolutamente questo vantaggio non si può sperare duraturo per la natura del male. Nelle metrorragie la segale cornuta è l'emostatico più sicuro di tutti, non tanto ristringendo il calibro de' vasi sanguinanti, come già dicemmo, quanto *provocando le contrazioni dell'utero e comprimendo così i vasi fra le fibre muscolari stesse delle pareti uterine contratte, e ristringendo la cavità dell'utero*, nel quale modo l'utero diventa, per così dire, esso medesimo tampone della sua superficie sanguinante.

b) Nelle *emorragie fuori di parto o di aborto*, come nelle *metrorragie per malattie uterine* e nelle semplici *menorragie,* ossia mestruazioni abbondanti, anche di donne che non erano mai incinte. È vero che molti autori hanno negato alla segale cornuta ogni influenza sull' utero non gravido (PRESCOTT, MANDEVILLE, ANDRIAUX, VILLENEUVE), ma è ben maggiore il numero di coloro che con serie sperienze cliniche ne dimostrarono incontestabilmente la grande utilità, come CHAPMAN, PERONNIER, PIGNACCA, CABINI, BAZZONI, SPARJANI, TROUSSEAU, MAISONNEUVE ed *io medesimo.* Nell'utero non gravido, e che non era mai incinto, la soppressione della menorragia o di qualunque metrorragia si spiega sempre per la contrazione delle fibre muscolari dell' utero e per la consecutiva compressione de' vasi afferenti, delle arterie: ciò è dimostrato dalle coliche uterine, dai dolori simili a quelli di sgravo o di di-

smenorrea, che precedono ed accompagnano l'arresto dell'emorragia uterina. A coloro che negano alla segale cornuta la virtù di poter indurre contrazioni in un utero vergine che per natura è duro, solido e già contratto e quindi incapace di ulteriore contrazione, si può rispondere che nella mestruazione l'utero si fa floscio per la congestione e che quindi si ingrossa e si dilata alquanto, e che se non si rendesse floscio e non si dilatasse, la emorragia dell'utero vergine non sarebbe neppure possibile. KIWISCH loda la segale cornuta in ispecie in quelle *menorragie* e *metrorragie* che dipendono da *rilasciatezza* o *floscezza del tessuto uterino*, e CLARUS ed EBERS ne videro ottimi effetti anche nelle menorragie abbondanti che si manifestano talvolta *nell'età climaterica* avanti la completa cessazione de' mestrui, vale a dire negli anni in cui il tessuto uterino è rilasciato per vecchiaja ed i suoi vasi sono più fragili. La segale cornuta gioverebbe specialmente anche nei casi, nei quali dopo finita una menorragia, continua lo stillicidio dall'utero di un liquido siero-sanguinolento fino al ritorno della prossima mestruazione (TROUSSEAU, NEGRI, M. HALL, TIFE). — Parecchi autori, come HILDEBRAND, TROUSSEAU, ed EBERS videro arrestarsi sovente la metrorragia mercè la segale cornuta anche ne' casi di *carcinoma* e *fibromioma dell'utero*, ne' quali, però, per mia sperienza, l'effetto del rimedio è molto poco sicuro, come si spiega facilmente considerando l'azione del medesimo; nel cancro della porzione vaginale, località dove questa neoformazione risiede ordinariamente, l'arresto della metrorragia riesce solamente là dove i vasi afferenti, le arterie, possono venir compressi fra le pareti uterine in quella loro porzione che è rimasta sana e capace di contrarsi, giacchè molto poco ci entra l'azione emostatica generale della segale cornuta, quella, cioè, che essa spiega anche contro le emorragie di altri organi e di cui parleremo appresso.

7.° Nelle *iperemie dell'utero*, e quindi anche ne' frequenti *ingorghi del collo dell'utero*, negli *infarti uterini* (WERBER) e nelle *metriti croniche*, dove SPARJANI, MIKSCHIK, ARNAL e WILLEBRAND si servirono con vantaggio della segale cornuta. WILLEBRAND vanta la medesima anche come il miglior rimedio nella *ooforite cronica* e nella *metrosalpingite catarrale*, dove si darebbe negli intervalli delle mestruazioni.

8.° Nella *leucorrea cronica da catarro uterino*, quando il medesimo dipende da *iperemia cronica* e *floscezza* del tessuto dell'utero, dove si può ottenere un effetto dall'azione ristringente i vasi della segale cornuta. A questi casi si riferiscono i successi ottenuti da BAZZONI e DUPUIS nella leucorrea ribelle, mentre sarà poco da sperarsi dalla segale cornuta nella leucorrea vaginale, e meno ancora in quelle leucorree, anche uterine, che dipendono da malattie di tessitura dell'utero.

9.° Per *ridurre l'ipertrofia dell'utero* (ARAN) allo stato normale, nella quale indicazione, però, non si riesce facilmente.

10.° A *scopo emmenagogo* si è data nelle *amenorree* dipendenti dalla *contemporanea emorragia* (creduta *vicariante*) di altri organi, dove le si univa volontieri il ferro. Ma qui è poco da sperarsi, tanto più che il concetto delle mestruazioni vicarianti non sta colla conoscenza del-

l'ovulazione, e la donna che già perde sangue per i polmoni o per lo stomaco, farà bene di risparmiarne da parte dell'utero. Fortunatamente, la segale cornuta spiegherà in questi casi la sua azione emostatica, e riuscirà utile, quindi, in questo senso, senza favorire la perdita mestruale. — Si è data ancora nelle amenorree da *torpore delle ovaje*, dopo guarita una precessa clorosi, anemia od altra malattia costituzionale, ed in questi casi forse la flussione verso le ovaje e l'irritazione delle medesime per la segale cornuta, può davvero accelerare il ritorno della funzione, la maturazione degli ovuli e la ricomparsa della emissione sanguigna. In questo senso la segale cornuta può coronare felicemente una cura precessa di ferro o di china e calce che ricostituiva l'organismo deperito, ma dopo la quale si residuò il torpore nutritizio e funzionale delle ovaie.

11.° Nelle *emorragie di varii organi interni*, sopratutto in quelle dei polmoni (*emottisi*), dello stomaco ed intestino (*ematemesi, enterorragia, melena*), dei reni e della vescica (*ematuria*), ed anche in quelle del naso (*epistassi*) e così via. Sparjani, e poi Pignacca, Cabini, Bonjean, Sére, Maugin, Ehrenreich e Jäger hanno inutilmente curato tutte le emorragie possibili colla segale cornuta, la quale in questi casi non agirebbe che ristringendo il calibro dei vasi sanguinanti e favorendo così anche la formazione del trombo. Meno favorevoli sono in proposito le osservazioni di Mialhe e di Velpeau, non che quelle di Trousseau e di Sée, e le *mie proprie sperienze* sull'azione della segale cornuta nelle emorragie non uterine: parecchie volte, però, sembrava anche a me, che l'arresto del sangue fosse stato veramente dovuto alla medesima, ed io perciò continuo ad impiegarla nelle *pneumorragie* e nella *urocistorragia* (ematuria vescicale), quando non so far meglio e mi abbandonano l'acido tannico, l'acido gallico e l'acetato di piombo anche se impiegati, nelle ematurie, per injezioni intravescicali. Specialmente nelle *emottisi* Sparjani e Bazzoni, e poi Oppolzer e Stewart ottennero dalla segale cornuta grandi vantaggi. Del resto, è teoricamente ammissibile, che la segale cornuta giovi nelle varie emorragie ristringendo i capillari sanguinanti direttamente, ed inoltre promuovendo la contrazione dei capillari polmonari, per cui meno sangue arriva dal cuore destro nelle vene polmonari e nel cuore sinistro, e quindi abbassando la pressione sanguigna (Holmes), ciò che giova direttamente nell'emottisi ed indirettamente anche in tutte le emorragie del grande circolo. Nelle *gastrorragie* ed *enterorragie* non oserei dare senz'altro la segale cornuta, perchè potrebbe fare anche peggio, e dove in questi casi non bastano l'allume, nè gli altri astringenti summentovati, non c'è sicuramente nulla di più da sperare dalla segale cornuta, anche nelle enterorragie degli ileotifosi per distacco delle escare. Arnal però, assicura che appunto nelle enterorragie e gastrorragie l'effetto dello estratto di Bonjean è più evidente, ciò che, però, contraddice all'altra sua affermazione, che localmente applicato non giova nulla contro le emorragie esterne. Anche Dupuis, Drasche, Hermanides ed altri lodano l'estratto di Bonjean nelle gastrorragie, enterorragie, e nefrorragie (ematurie renali), e Henoch l'encomia pure nella *porpora emorragica*. La segale cornuta si vanta anche nella ri-

norragia, la quale ultima sembra fatta a posta per far perdere la fama di emostatico a qualunque dei rimedii interni raccomandati per arrestare le emorragie interne. È tanto facile attribuire al rimedio la cessazione di un'emorragia, la cui sorgente non si vede e dove le condizioni fisiche sono più propizie alla spontanea formazione di un trombo.

S' impiega ancora la segale cornuta, ma con minore speranza di successo:

12.° Negli *aneurismi*, per ristringere il sacco aneurismatico, agendo sulle pareti del medesimo: al quale scopo la segale cornuta gioverebbe meno usata internamente, che applicata per *injezione ipodermica* nelle vicinanze dell'aneurisma (B. v. LANGENBECK). Ma il vantaggio in questi casi non è evidentemente più possibile ottenerlo, quando la tonaca muscolare è tutta degenerata od atrofizzata e perita. Nei casi poi, in cui la medesima fosse ancora conservata, almeno parzialmente, l'effetto sarebbe, secondo SCHWALBE, da attribuirsi all'alcool della tintura, anzichè alla segala cornuta stessa, mentre, però, secondo CATIANO, anche soluzioni non alcooliche della segale cornuta gioverebbero in proposito, ed anche l'uso interno della medesima non sarebbe senza efficacia (la quale ultima affermazione non corrisponde certamente ai fatti).

13.° Nelle *varici*, contro le quali agirebbe pure ristringendo i vasi (TILANUS, VOGT). È, però, a dirsi, che non ho veduta alcuna donna, affetta di varicosità alle gambe, cui la segale cornuta avesse fatto risparmiare le calze elastiche, nè alcun individuo emorroidario, che con questo rimedio si fosse liberato dalle noje che procurano le emorroidi.

14.° Nelle *malattie di cuore*, dove si credeva surrogasse la digitale per la sua azione sul cuore (PIÉDAGNEL), e dove, secondo WILLEBRAND, THOMPSON e GARRAWAY, gioverebbe in ispecie nella *dilatazione*, nell'atonia del miocardio, nei così detti stati di sfiancamento, di debolezza del cuore, di iposistolia.

15.° In varie *malattie nervose di forma acinetica*, specialmente nelle *paralisi*, e sopratutto nelle *paraplegie* e nelle *urocistoplegie*. In queste ultime ne ebbero buon successo OPPOLZER ed ALLIER, come PAYEN e GIRARD nelle paraplegie, anche provenienti da malattie del midollo spinale. Casi guariti di paraplegia sono registrati anche da SAUCEROTTE, EPTING e FRERICHS, ed *io stesso* ne ebbi qualche volta giovamento sì nella paraplegia, come anche nella *emiplegia*. S'intende, però, che la segale cornuta potrà riuscir utile solo nei casi, in cui la paralisi non dipende da distruzione de' centri nervosi, ma dove la neuropatia centrale è guarita rimanendo risparmiate le cellule e le fibre nervose, mentre la paralisi periferica continua in seguito alla inerzia troppo a lungo protratta dei nervi periferici e dei muscoli degli arti offesi, o dove la causa della paralisi sta nella iperemia cronica dei centri nervosi o delle meningi (BROWN-SÉQUARD), nei quali casi la segale cornuta, come la stricnina e la brucina, in ispecie se combinata colla faradizzazione locale, può, ristringendo i vasi, dar buoni risultati. Con queste vedute si accordano anche le osservazioni di OPPOLZER, che vide guarire colla segale

cornuta le paralisi consecutive a processi puerperali. VERARDINI vanta l'estratto di Bonjean nell'infusione di coca contro le paraplegie, sperando che se ne avrebbe un'azione stimolante non solo sul cuore, e sui vasi, col che si migliorerebbe la circolazione, ma direttamente anche sui centri nervosi, ed in ispecie su quelli presiedenti alla locomozione. DUPUIS loda l'estratto di Bonjean contro i tremori delle estremità, e TAYLOR vuole aver guarito con essa perfino dei casi di *atassia da tabe dorsale* (?). BARBIER nota di aver osservato in questi casi dopo la segale cornuta delle scosse negli arti paralizzati, analoghe a quelle che si verificano dopo l'uso della stricnina, ciò che io non ho potuto confermare, ma le quali, del resto, potevano essere dovute anche alla malattia stessa. — CLARUS vanta la segale cornuta, e non a torto, contro l'*enuresi dei bambini* e l'*incontinenza da debolezza dello sfintere per semplice torpore*, non dipendente da malattie centrali. Anche MILLET vanta assai contro l'enuresi de' bambini la polvere di segale cornuta unita a ferro. CLARUS ne ebbe vantaggio anche nell'*incontinenza delle feci da torpore e paralisi dello sfintere del retto*: in tutti questi casi il rimedio agisce eccitando i nervi dei plessi ipogastrico, sacrale e pudendo-emorroidale. WERBER la preconizza anche nella *paralisi del retto* con dilatazione eccessiva ed accumulo di feci.

16.° Nella *ritenzione spastica delle orine* (PASSOT), dove io ne spererei assai poco.

Ben poco o nulla affatto giova la segale cornuta:

17.° Nell'*isterismo*, dove l'impiegò già BAUHIN, e dove altri vogliono averne avuto effetto nella *paraplegia isterica*.

18.° Nella *epilessia*, dove PAROLA vuole aver avuto vantaggio dall'ergotina di Wiggers, e BROWN-SÉQUARD e IEATS pure encomiano vivamente la segale cornuta, mentre KÖHLER al pari di me non ve ne ebbe mai alcun successo.

19.° Nella *corea* , dove la raccomandò MADERNA, ma dove non giova a nulla.

20.° Nel *tetano*, dove pure la raccomandò MADERNA, ma con uguale mancanza di fondamento.

21.° Nelle *neuralgie*, in ispecie se dipendenti da pressione di una vena sul nervo (come spesso si verifica per le *neuralgie intercostali*), dove TURENNE e WILLEBRAND ne fanno encomii. Anche SALOMONE-MARINO trovò utilissima la così detta ergotina specialmente per injezioni ipodermiche nel *chiodo solare* e nel *tic doloroso*, contro cui sarebbe perfino superiore alla chinina, e ne ebbe vantaggio anche nell'*emicrania* e talvolta perfino nell'*ischialgia*.

22.° Nella *pertosse*, dove la raccomanda GRIEPENKERL, per aver visto durante un'epidemia di ergotismo guarire rapidamente i bambini affetti di pertosse, contro la quale ZAMBONI confermò i vantaggi della segale cornuta.

23.° Nel *gozzo esoftalmico*, ossia *morbo di Flajani* (*morbo di Basedow*), dove WILLEBRAND di Helsingfors assicura d'averne ottenuto

splendidi successi; la segale cornuta agirebbe qui promuovendo le contrazioni del cuore e dei vasi periferici, e WILLEBRAND avrebbe potuto constatare col plessimetro una diminuzione del volume del cuore di qualche *linea*. Noi ci congratuliamo coll'abile percussore!

24.° Nelle *polluzioni notturne* e *diurne*, dove io almeno non ne vidi nessun effetto, mentre ROBERT la vanta unita con canfora ed anche WILLEBRAND ne fa le lodi in proposito.

25.° Nella *galattorrea* e nel *turgore delle mammelle per accumulo di latte*.

26.° Nella *polidipsia* (forma di *diabete insipido*), fatto nervoso dipendente da un'alterazione dei vaghi dove molti la prescrivono unita all'oppio, nel quale caso quest'ultimo agisce, senza dubbio, meglio della segale cornuta, a non parlare della coca che giova contro la polidipsia anche meglio dell'oppio.

27.° Nel *diabete mellito*, dove FRICK dice bensì di aver veduto diminuire la poliuria, mentre, però, la quantità del zucchero diabetico aumentò, e dove anche RAVEL, SHEARER e FOSTER dicono d'averne avuto vantaggio, unendola, però, con oppio o con acido tannico. Oggi il mio metodo curativo del diabete con assoluta dieta albuminoso-adiposa, rende, in vista dei sorprendenti successi, superflua la caccia agli specifici contro questa anomalia del ricambio materiale.

28.° Nei *disturbi d'accomodazione dell'occhio* (WILLEBRAND).

29.° Nelle *idropisie*, dove la segale cornuta è inutile del tutto.

30.° Nelle *suppurazioni croniche profuse* (BROWN), dove non se ne deve aspettare nulla.

31.° Nella *tisi polmonare*, dove invano la encomiarono PAROLA e ROSSI.

32.° Nella *gonorrea cronica*, dove la vanta LAZOVSKI, ma insieme a degli aromatici e della canfora, che potevano agire da loro.

33.° Nella *dissenteria*, dove ne ebbero successo RILLIET, LOMBARD e FONTEYRAL.

34.° Nei cronici *tumori di milza*, dove WILLEBRAND ne sperava pure un impicciolimento per contrazione de' vasi, non che nelle febbri intermittenti (DUPUIS, DUBOUÉ). Allo stesso scopo, di impicciolire i tumori splenici da malaria per eccitazione degli elementi contrattili della milza stessa, FENOGLIO tentò nel 1883 anche l'*injezione intraparenchimale* nella milza di ergotina di Bonjean (coll'ajuto di un rigoroso metodo disinfettante), ed ottenne, dopo passata la reazione febbrile, un notevole riduzione del tumore ed un manifesto miglioramento delle condizioni generali dell'infermo: ma ci vogliono ulteriori sperienze per pronunciarsi sulla vera utilità di simile pratica.

35.° Come *antiflogistico*, al quale scopo PAROLA si è servito, come dice, con molto successo nella *pneumonite, bronchite, gastro-enterite*, ecc., della ergotina di Wiggers. ARNAL vantò negli stessi casi l'estratto di Bonjean. WILLEBRAND ne fece uso nel reumatismo acuto e nella tisi polmonare contro gli essudati gelatinosi nella vicinanza dei depositi caseosi.

36.° A scopo farmaceutico la segale cornuta si *unisce anche al muschio per diminuirne l'odore* (BERTOT), nel quale senso giova alquanto per l'olio grasso che contiene: tutti i grassi hanno questa azione sul muschio.

Esternamente si impiegò in ispecie l'*estratto di segale cornuta del Bonjean* (il così detto *ergotino di Bonjean*): 1.° nelle *emorragie dei varii organi* accessibili alla applicazione diretta del rimedio sciolto in acqua; si impiegherebbe in ispecie nelle *emorragie di ferite* resistenti agli astringenti, dove per arrestare il sangue in altro modo, si dovrebbe separare di nuovo i margini di una ferita in cicatrizzazione, inoltre, dove i vasi sanguinanti sono molto fragili o rammolliti per flogosi e quindi non permettono la allacciatura, o dove per la cattiva nutrizione ed infelice disposizione dell'infermo si deve temere dalla legatura la gangrena de' tessuti sottoposti, e finalmente dove i vasi sanguinanti per essere troppo piccoli non si possono trovare e quindi riesce impossibile l'allacciamento; di speciale vantaggio sarebbe l'applicazione esterna della segale cornuta anche nelle emorragie prodotte dalla caduta di un'escara (BONJEAN). Anche JÜNGKEN ne ebbe grande giovamento in un'emorragia consecutiva all'estirpazione di tonsille ipertrofiche, che resisteva a tutti gli altri mezzi, ed io suppongo (ma finora non ebbi l'occasione di sperimentarla in questi casi), che la segale cornuta e le così dette ergotine esternamente impiegate, possano recare importanti servizii nelle *emorragie degli emofilici*, dove i soliti emostatici astringenti, non escluso il percloruro di ferro, di solito non dànno nessun risultato e dove finora, in ispecie nella emorragia da denti cavati, la sola compressione digitale continuata senza interruzione per tre-quattro giornate intiere ed il penghawar djambi (CANTANI) sono qualche volta riusciti efficaci. — S'impiega 2.° anche per *clistere* in tutti i casi in cui la segale cornuta è indicata per arrestare emorragie uterine o per promuovere le contrazioni dell'utero nel parto ritardato, ma non si può somministrare internamente per intolleranza da parte dello stomaco; — 3.° per *injezioni nella vescica* (CLEMENS) nei casi di urocistoplegia con o senza paraplegia, — e 4° per *injezioni sottocutanee*, in ispecie nella *pertosse*, dove EULENBURG adoprò, ma con buon successo, la ergotina di Wiggers, — nelle *neuralgie* (SALOMONE-MARINO), — e negli *aneurismi* (LANGENBECK) e nelle *varici* (VOGT).

L'*ergotinina* usata per injezioni ipodermiche, gioverebbe specialmente nelle neurosi vasomotorie, nelle diverse forme di cefalea, nelle varie neuralgie, nel morbo di Flajani (o Basedow) e nelle neurosi accessionali di carattere iperemico vasoparalitico (EULENBURG).

L'*acido sclerotinico* e lo *sclerotinato di soda* non hanno corrisposto in pratica: secondo STUMPF, gioverebbero contro la menorragia, le metrorragie, l'enterorragia e l'emottisi, ma MARAGLIANO non ottenne nulla dall'acido sclerotinico nell'emottisi, spingendone la dose fino a 4 grm. per giorno, nè nella porpora emorragica; e pure inutilmente lo sperimentò nella meningo-mielite cronica e nel diabete insipido.

Controindicata è la segale cornuta durante la mestruazione e durante l'allattamento, perchè fa cessare la secrezione di latte; lo è pure nelle partorienti in tutti i casi, in cui non si tratta di vera e semplice inerzia uterina, ma di un *ostacolo meccanico*, sia questo dato dalla anormale strettezza del bacino, o dalla anormale posizione del feto o dalla rigidità eccessiva delle parti molli o dalla presenza di tumori — in cui vi ha atrofia o degenerazione dell'utero medesimo, — od in cui vi hanno crampi uterini, eclampsia, perimetrite, neoplasmi dell'utero, malattie di cuore o dei polmoni. Le tristi conseguenze che dal suo uso videro ARMSTRONG, DELMAS, BISCHOFF ed altri, e che prescindendo dalla morte del feto, furono incarcerazione della placenta, eclampsia, metrorragie e perfino rottura dell'utero, erano probabilmente dovute a posizioni anormali del feto o ad anomalie del bacino, nelle quali condizioni devono riuscir perniciose le violente e continue contrazioni uterine.

DOSE ED AMMINISTRAZIONE. — *Internamente* la segale cornuta « *di recente polverata* » si prescrive nell'inerzia uterina delle partorienti e nella metrorragia ogni dieci-venti minuti, alla dose di $^1/_2$-1 grammo, fino a che si ottiene l'effetto (non oltre 5 grammi), e nelle altre emorragie, in ispecie nella pneumorragia, finchè è abbondante, alla dose di 30-50 centigrm. fino a quella di 1 gram. (non oltre 5 gram. per giorno), ogni quindici-venti-trenta minuti poi sempre meno spesso e finalmente, dopo molto diminuita o cessata l'emorragia, tre-cinque volte al giorno. La *infusione* e la *decozione* non sono da usarsi: si prescriverebbero 2-5 grm. di segale cornuta sopra la colatura di 150 grm.

Esternamente si prescrive per *fomentazioni* di ferite sanguinanti la segale cornuta polverizzata, preparata con poca acqua bollente in forma di cataplasma, o meglio si impiega in forma di filacce o di compresse bagnate con una infusione o decozione di 10-50 grm. di segale cornuta sopra $^1/_2$-2 litri di colatura. Per le *injezioni* si ordinano infusioni di 2-20 grammi sopra 200-500 grm. di colatura.

La così detta *ergotina di Bonjean* si dà *internamente* a 20-30 centigr. per dose sciolta in un'acqua aromatica. Si spinge, però, da molti la singola dose anche a 50 centigrm. (da SÉE fino a 1 $^1/_2$ grm.), e la si dà anche in forma di polvere, di pillole o di sciroppo; KNEUTTINGER raccomanda anche le pillole fatte con carbone animale e gomma, nella quale forma l'estratto di Bonjean si conserverebbe per lungo tempo bene. — *Esternamente* si usa per fomentazioni ed injezioni alla dose di 10-20-30 grm. sopra 200 grm. di acqua, non che (BONJEAN, R. BELL, LIEBRECHT) per spalmarne delle *supposte* nelle *proctorragie*. WERBER raccomanda per *cataplasmi emostatici coagulanti* la unione di estratto di Bonjean, allume (ana p. 3), acido benzoico (p. 1) ed acqua (p. 25), che si fanno bollire fino ad una consistenza densa; credo sarebbero utili specialmente applicati in strati, su ferite o telangectasie od aneurismi sanguinanti. Per *injezioni ipodermiche* l'estratto di Bonjean si adopra in acqua (con o senza glicerina), o meglio, secondo NOTHNAGEL e ROSSBACH, in una soluzione di 5,00 in 15,00 di acqua distillata, bene filtrata ed

avvalorata di 0,10 di acido fenico, e se ne injetta $^1/_2$-1 grammo per volta una-due volte per giorno.

La così detta *ergotina di Wiggers*, si ordina per *uso interno* a 15-10 centigrm. per dose in polvere, e si somministra ogni venti-trenta minuti, oppure due-tre-cinque volte al giorno, — ed *esternamente* si adopra per fomentazioni di ferite sanguinanti o per injezioni in sospensione acquosa alla dose di 5-10 grm. sopra 100-200 grm. di acqua (Jüngken), e per le injezioni ipodermiche in una soluzione alla dose di 10-15 centigrm. in 2-3 grm. di alcool e 2-3 grm. di glicerina, in modo che s'injettano 1-2 centigrm. per volta di ergotina (Eulenburg).

Il *citrato d'ergotinina sciolto* (*Ergotininum citricum solutum*) giova, secondo Eulenburg, per injezioni ipodermiche meglio d'ogni altro preparato della segale cornuta, e si injetta alla dose di 2-7 decimilligrammi, massime ad un milligrammo agli adulti.

§ 703. — Parte farmaceutica.

La segale cornuta che una volta si credeva grano di segale alterato per malattia, non è, secondo Tulasne, che l'*ovario del fiore di segale comune* (*Secale cereale L.*) ammalato al momento della fioritura e quindi trasformato per aver preso stanza in esso il promicelio di un fungo parassita microscopico, che è la *Claviceps purpurea Tulasne* coi sinonimi antichi di *Sclerotium Clavus De Candolle*, *Sphacelia segetum Leveillé*, *Spermoedia Clavus Fries*, *Ergotatia abortifaciens Queckett*, *Hymenula Clavus Corda* (*Fam. Pyrenomycetes*). Il detto fungo assale anche l'ovario del fiore di *frumento* (*Triticum vulgare L.* e *T. Spelta*), che allora diventa chimicamente analogo alla segale cornuta (Mialhe), non che l'ovario di fiore dell'*orzo* (*Hordeum sativum L.*), e quello del *disso* (*Ampelodesmos tenax Lk.*), una graminacea dell'Africa settentrionale, che si porta anche in Europa. — Non è ancora sicuro, se il principio efficace della segale cornuta appartenga al fungo parassita, o se sia, come opina Buchheim, un prodotto di trasformazione del glutine vegetale del grano, per opera del fungo.

La segale cornuta forma grani della lunghezza di circa $^1/_2$ centimetro fino a quella di 3-4 centimetri, e della larghezza di 1-8 millimetri, cilindrici o triangolari, al disopra ed alle due estremità assottigliati, più o meno ricurvi, forniti di tre solchi, raggrinzati o lisci, esternamente di colore nero, nero-violaceo o nero bruno-rosso, spesso come sparsi di farina grigia, verso l'apice forniti di un intonaco bianco-sporco villoso, internamente bianco o bianco-grigiognolo, se singoli, di odore debolissimo appena avvertibile, se in maggior numero, di odore nauseante rancido ammoniacale, simile a quello di muffa o di liscivia d'aringa o di trimetilamina, quasi privi di sapore. Secondo la relazione della commissione sanitaria inglese, nel grano affetto da questo fungo le cellule amilacee dei grani di segale sono nella segale cornuta sostituite da un tessuto adiposo, composto di piccolissime cellule angolose e costituito dai filamenti dello stroma del fungo. Lo strato esterno bruno-rosso-nero o nero-

violetto è composto di filamenti diritti più grossi che verso la punta diventano incolori ed articolati, cioè posseggono distinti sepimenti, e portano le sporule ordinate in forma di una fila di perle. — I *grani di frumento cornuto* e di *orzo cornuto* sono più grossi e più corti di quelli di segale cornuta.

È molto difficile conservare la segale cornuta attiva: il frumento cornuto si conserverebbe, secondo PERDRIEL, alquanto meglio, e così pure il disso cornuto. Raccolto poco avanti la maturazione completa della segale, e quindi poco prima della messe, la segale cornuta è più attiva, che raccolta più tardi (KLUGE, WICHMANN); raccolta immatura è senza azione (BONJEAN e LEVEILLÉ). Non si deve conservare oltre un anno, e si deve preservare dall'umido e dagli insetti, in una bottiglia asciutta ed ermeticamente chiusa. ZANON consiglia di tenere le bottiglie ben chiuse seppellite in arena di fiume asciutta e bene depurata, e GLOBEY vuole che i grani si trattino prima con acqua bollente, poi si prosciughino a 50-60° e si conservino in bottiglie piccole, chiuse ermeticamente ed assicurate con pece. Altri dicono che la segale cornuta si conserva attiva quando ne fu estratto tutto l'olio grasso; a questo scopo KILIAN estrae prima i grani con etere (e la farmacopea tedesca prescrive che la polvere di segale cornuta si impieghi in farmacia soltanto dopo esaurita coll'etere), e BERTRAND li conserva in capsule di carta e non li polverizza che prima di impiegarli. BOUIS vorrebbe si mettesse nel vaso un po' di mercurio, ed altri proposero allo stesso scopo l'alcool, ma l'uno e l'altro metodo non dànno nessuna guarentigia. — Secondo RAMSBOTHAM, si riconosce la segale cornuta buona da ciò, che l'infusione è limpida di color fosco di carne, mentre quella di segale cornuta guasta è latteo-mucilaginosa, e la farmacopea tedesca vuole che la polvere di segale cornuta sviluppi in 10 p. di acqua calda il suo odore rancido ammoniacale.

La segale cornuta contiene, secondo WIGGERS, ergotina (1,25 %), olio grasso fisso (35,05 %), adipe bianco (1,05 %), cerina (0,76 %), fungina (46,19 %), osmazomo (?) (7,76 %), zucchero (1,56 %), gomma e pigmento (2,33 %), albumina (1,46 %), fosfato acido di potassa (0,42-4,50 %), fosfato di calce e ferro (0,29 %), acido silicico (0,14 %). — WINKLER vi trovò anche la propilamina ed un pigmento rosso contenente del ferro, che sarebbe analogo all'ematina. — Il zucchero contenuto nella segale cornuta sembra una specie particolare di zucchero, perciò contraddistinto col nome di *micosi* (*Mycosis*), che sta vicina al zucchero di canna ed è forse identica alla trehalosi (la quale ultima è un zucchero cristallizzabile, che si trova anche in altri funghi), e che, secondo BUCHHEIM, si trasforma facilmente in *acido lattico*, il quale ultimo fu pure trovato nella segale cornuta da SCHOONBRODT. Oltreciò, vi si troverebbe anche un po' di *mannite*, di resina e di colesterina. — Debbo qui ricordare, che GIUSEPPE LEVI attribuisce all'*acido fosforico* contenuto nella segale cornuta la somma degli effetti terapeutici della medesima, e sostiene non solo, dietro sperimenti da lui istituiti, che gli effetti emostatici ed ecbolici si ottengono ugualmente e con pari prontezza ed intensità coll'acido

fosforico come colla segale cornuta, ma ancora che la quantità dell'acido fosforico solubile, dimostrata mercè l'analisi della segale cornuta recentemente polverata, è proporzionale, ne' diversi preparati, agli effetti ostetrici che se ne ottengono: per cui si potrebbe, invece della ergotina, impiegare anche semplicemente l'acido fosforico.

La così detta *ergotina* (*Ergotium*) di WIGGERS, senza dubbio differente da quella annunziata già da MAAS, è una polvere non cristallizzabile bruno-rossa, di odore particolare aromatico disaggradevole, di sapore aromatico-acre-amaro, di reazione neutra, solubile in alcool con colore rosso-bruno, come pure in acido acetico ed in liquore di potassa caustica (dal quale l'acido solforico lo precipita), insolubile in acqua, per cui la soluzione alcoolica all'aggiunta di acqua s'intorbida, insolubile pure nell'etere e nelle soluzioni di carbonati alcalini.

Questa così detta ergotina fu *preparata* da WIGGERS fin dal 1831 mediante l'estrazione con etere della segale cornuta polverizzata, colla quale si separano le sostanze grasse e ceriformi, e mediante l'estrazione del residuo con alcool bollente, evaporazione fino alla consistenza di estratto e trattamento di questa massa con acqua fredda, la quale lascia residuante quella che WIGGERS credeva ergotina pura. Ma questa « ergotina » di WIGGERS, non è una sostanza alcaloide pura, anzi veramente non è che un estratto etereo-alcoolico, come l' « *ergotina* » di BONJEAN è un estratto acquoso.

WINKLER ritiene la ergotina per un acido che si troverebbe nella segale cornuta unito ad un altro corpo chimico da lui chiamato altre volte « *secalina* » e riconosciuto identico alla propilamina (Vedi Vol. II, pag. 464) che si ricava dalla liscivia madre delle aringhe e dal chenopodio fetido; quindi l'ergotina si meriterebbe il nome di *acido ergotico* (*Acidum ergoticum*) e la sua combinazione neutra nella segale cornuta quello di *ergotato di propilamina* (*Propilaminum ergoticum*) (?). Questo ergotato si comporterebbe chimicamente in modo identico all'*ematina*, ossia pigmento rosso del sangue, avrebbe la stessa organizzazione e conterrebbe anche ferro: quindi la segale cornuta conterrebbe *sangue vegetale* (?). — Si noti bene che la cosidetta « *secalina* » di cui fece uso PAROLA e che fu preparata da SALLI, non è questa secalina di WINKLER, ossia propilamina, ma non è che un estratto alcoolico di segale cornuta che porta questo nome così impropriamente, come la ergotina di WIGGERS e quella di BONJEAN.

W. T. WENZELL, poi, nel 1864 trovò nella segale cornuta due alcaloidi amorfi, la *ecbolina* (*Ecbolinum*) e l'*ergotina* (*Ergotinum*), assieme ad un acido volatile, l'*acido ergotico* (*Acidum ergoticum*), i quali tre corpi furono poi ritrovati anche da HERMANN e da GANSER, mentre MANASEWITCH e BLUMBERG ritengono l'ecbolina come identica all'ergotina di WENZELL.

WERNICH e ZWEIFEL supponevano, che il principio attivo della segale cornuta fosse rappresentato da un acido contenente azoto, che vollero pure chiamare acido ergotico.

TANRET nel 1875 trovò nella segale cornuta un nuovo alcaloide non volatile, la *ergotinina* (*Ergotininum*), confermata anche da BLUMBERG,

che vi si troverebbe, però, in tenuissima quantità (1 per 1000) e sarebbe assai facilmente alterabile, e perciò difficil a prepararsi — e più tardi lo stesso TANRET vi avrebbe trovato ancora una seconda ergotinina amorfa.

DRAGENDORFF e PODWISSOTZKY vi trovarono: 1.° l'*acido sclerotinico* (*Acidum sclerotinicum*), solubile nell'acqua, inodoro ed insipido e, se puro, anche incoloro, contenente azoto; — 2.° la *scleromucina* (*Scleromucinum*), una sostanza mucilaginosa, solubile nell'acqua (e perciò trovantesi negli estratti acquosi), e precipitabile coll'alcool, ricca di azoto anche più del primo; — 3.° la *picrosclerotina* (*Picrosclerotinum*), sostanza alcaloide amarissima; — 4.° l'*acido fuscosclerotinico* (*Acidum fuscosclerotinicum*), non contenente azoto; — 5.° la *sclereritrina* (*Sclererythrinum*), pigmento rosso amorfo; — 6.° la *sclerojodina* (*Sclerojodinum*), altro pigmento bruno e pure amorfo, forse prodotto di decomposizione del precedente; — 7.° la *scleroxantina* (*Scleroxanthinum*), altro pigmento, cristallizzabile; — e finalmente 8.° la *sclerocristallina* (*Sclerocrystallinum*), un quarto pigmento anidride pure cristallizzabile, giallognolo (BERNATZIK e VOGL).

Finalmente, KOBERT trovò nel 1884 nella segale cornuta: 1.° l'*acido ergotinico* (*Acidum ergotinicum*), un acido glicosidico, contenente azoto, solubile nell'acqua, che costituirebbe la massima parte dell'acido sclerotinico (che non sarebbe stato preparato puro da DRAGENDORFF e PODWISSOTZKY) e che si trova pure nell'ergotina di Bonjean; — 2.° l'*acido sfacelinico* (*Acidum sphacelinicum*), un acido privo d'azoto, resiniforme, solubile nell'alcool, poco solubile nell'etere, nel cloroformio e negli olii grassi, insolubile nell'acqua e negli acidi diluiti, che si trova nella ergotina di Wiggers; — 3.° la *cornutina* (*Cornutinum*), sostanza alcaloide, precipitabile col sublimato dalle soluzioni alcaline, che dà un cloridrato ed un citrato solubilissimi nell'acqua; si trova anche nell'olio di segale cornuta, ed è velenosissima, e, secondo TANRET, probabilmente un'ergotinina più o meno decomposta.

L'*olio grasso di segale cornuta* (*Oleum ergotæ, Oleum secalis cornuti*) è incoloro o debolmente giallognolo, di odore leggermente rancido, di sapore poco acre, insolubile nell'acqua, su cui galleggia facilmente, solubile in alcool ed in etere; scaldato, diventa nerastro e sviluppa un odore simile al tabacco; non dà saponi cogli alcali. Si ottiene mediante estrazione coll'etere.

Per riconoscere la segale cornuta serve la decozione con acqua, che prende una reazione acida ed un colore rossastro, ed il trattamento con una soluzione diluita di potassa o di ammoniaca, colla quale assume un colore rosso carmosino che aumenta col riscaldamento, e sviluppa intensamente l'odore particolare di muffa. Nel pane LANEAU la scopre facendo una pasta del pane polverizzato con una soluzione di potassa caustica di 1 : 200, col che si ottiene il colore rosso-oscuro, che impallidisce e si trasforma in roseo coll'aggiunta di poco acido nitrico quanto basta per rendere la reazione debolmente acida, e che ritorna al primitivo carmosino colla nuova aggiunta di alcali. WITTSTEIN trovò che il pane o farina sospetta emana un distinto odore di aringa, se bene bagnata con liscivia di potassa.

La farmacia possiede i seguenti preparati della segale cornuta:

1. *Estratto acquoso di segale cornuta*, ossia *Estratto emostatico*, detto impropriamente anche *Ergotina di Bonjean* od *Ergotina francese* (*Extractum Secalis cornuti acquosum Bonjeani s. gallicum, Extractum hæmostaticum*). Si prepara estraendo con acqua fredda la segale cornuta polverizzata, riscaldando il liquido nel bagnomaria, allontanando per filtrazione i grumi indicanti albumina che si sono eventualmente formati, procedendo poi al condensamento del liquido nel bagnomaria alla consistenza di sciroppo liquido; si aggiunge poi tanto alcool quanto basta per precipitare tutte le sostanze mucilaginose, si lascia stare il liquido fino ad essersi completamente chiarito e poi si decanta cautamente la parte liquida e finalmente si condensa nel bagnomaria alla consistenza di un estratto molle (Bonjean). Buona segale cornuta dà fino a 14-16 % di questo estratto, che viene (ancora più esattamente che da Bonjean) preparato da *Laurent* a Parigi, incaricato di questa preparazione dallo stesso Bonjean di Chambery. — L'estratto acquoso di segale cornuta di Bonjean è bruno-rosso, molle omogeneo, di piacevole odore simile a quello di arrosto che si attribuisce all'osmazono (?) della segale cornuta, e di sapore acre-amaro, simile a quello dei grani di segale cornuta; è solubile nell'acqua che tinge in rosso, lasciandola limpida e trasparente, ed insolubile in alcool rettificato ed in etere.

2.° *Estratto di segale cornuta dializzata di Wernich* (*Extractum Secalis cornuti dialysatum Wernichi*), che è un estratto acquoso, ottenuto previo trattamento coll'etere e coll'alcool, e privato mercè diffusione delle sostanze mucilaginose; è liquido e come meno irritante localmente, si raccomanda specialmente per le injezioni ipodermiche (Wernich).

3.° *Estratto di segale cornuta alcoolico-acquoso di Stickel* (*Extractum secalis cornuti spirituoso-acquosum Stickeli*). Si prepara estraendo 8 parti di segale cornuta dapprima con 8 parti di etere solforico, levando l'etere che contiene l'olio, essiccando il residuo, digerendolo per due giorni con 46 parti di acqua calda di 75 centigradi, decantando il liquido, evaporandolo fino alla quarta parte, aggiungendovi poi dell'alcool, finchè vi nasce intorbidamento, filtrando ed evaporando alla consistenza di sciroppo liquido; poi si digerisce separatamente il residuo di segale cornuta per tre giorni con 8 parti di alcool rettificatissimo, si spreme, e si filtra, e finalmente si mescola il liquore acquoso coll'estratto alcoolico e si evapora la miscela alla consistenza di un estratto denso. Questo preparato si crede più costante nella sua composizione di tutti gli altri preparati di segale cornuta (Hagen).

4.° *Estratto di segale cornuta alcoolico* (*Extractum secalis cornuti alcoholicum*). È adottato dalla farmacopea austriaca, nella quale sta falsamente sotto il nome di ergotina (quante ergotine per accrescere la confusione de' farmacisti, in ispecie in paesi in cui, come nel nostro, manca un codice nazionale obbligatorio!), somiglia molto all'ergotina di Wiggers, e contiene, oltre l'ergotina, anche tutto l'olio grasso di segale cornuta, per cui produce facilmente nausea, vomiturizioni e cefalea.

5.° *Tintura di segale cornuta* (*Tinctura secalis cornuti*). Si prepara digerendo 1 parte di segale cornuta con 6 parti di alcool rettificatissimo, contiene l'ergotina abbastanza pura, agisce eccellentemente come emmenagogo e come emostatico nelle metrorragie, e si dà a 10-30 gocce per volta, nell'inerzia uterina delle partorienti ogni 15-20 minuti, nelle metrorragie 2-3-5 volte al giorno. — La tintura di segale cornuta è identica al *liquore ostetricale di Debourge* (*Liquor obstetricalis*), che il DEBOURGE riteneva per l'estratto dei principii chimici di un prodotto animale, dovuto ad un insetto, a cui egli ascriveva la formazione dello sperone della segala; questo non era per lui che una malattia della segale cereale prodotta dalla deposizione sul grano di un liquore da esso prodotto. E pensare che DEBOURGE conosceva quell'insetto e lo classificava anche come pertinente alla famiglia dei Telefori!

6.° *Trochisci di segale cornuta e ferro* (*Trochisci secalis cornuti cum ferro*), preparati da GRIMAUD, e contenenti ognuno 25 centigrm. di limatura di ferro e 3 centigrm. di polvere di segale cornuta. Sono il preparato, che MILLET vuole aver dato con tanto vantaggio alla dose di 5-10 pezzi la mattina e la sera contro l'enuresi de' bambini, ma che non vale più di ogni altro preparato di segale cornuta.

Si possono qui ricordare ancora gli estratti acquosi, pure liquidi della segale cornuta di YVON, BOMBELON, MADSEN ed altri, preparati secondo diversi metodi che pure si vantano utili e specialmente dovrebbero servire per le injezioni ipodermiche.

2. *Gangrena del grano turco. Ustilagine del fromentone. Maisbrand.*

Ustilago maidis. Fungus maidis.

§ 704.

Impiegato specialmente nell'America settentrionale, fu di là negli ultimi anni introdotto in Europa, ed agirebbe più o meno similmente alla segale cornuta.

La gangrena del grano turco è prodotta da un fungo molto differente da quello della segale cornuta, dalla *Ustilago Zeae maidis De Cand.* (*Basidimoycetes, Ustilagineae*), per cui le pure usate denominazioni di *granturco cornuto*, di *fromentone cornuto*, di *melica cornuta*, di *cornergot* ecc., non vi si attagliano affatto. Il fungo in parola attacca i fusti, le foglie, i fiori maschili, gli ovarii, deformandoli e producendo così dei corpi rotondeggianti ed oblunghi, contenenti entro un involucro biancastro abbastanza resistente (appartenente alla pianta madre), una massa polverulenta bruno-nera, composta di spore quasi sferiche, bruno-giallognole, del diametro di 9-11 micromillimetri.

Secondo PARSONS, vi si rinvenirebbe una sostanza simile all'acido sclerotinico, e, secondo KOBERT, anche un'altra, chimicamente un pò somigliante all'acido ergotinico, ma perfettamente inerte: non vi si trovò nè acido sfacelinico, nè cornutina (BERNATZIK e VOGL).

3. *Radice d'Idrasti canadense.*

Radix Hydrastis canadensis.

§ 705.

Alla idrasti canadense si attribuisce anzitutto la proprietà, di ristringere transitoriamente per contrazione i vasi degli organi genitali, e sopratutto dell'utero, e di produrre anche contrazioni uterine. Viene perciò considerato specialmente come un mezzo di tonicizzare l'utero rilasciato o nel suo sviluppo ritardato (Veit).

Pellacani, studiando l'influenza dell'idrasti e dell'idrastina sugli organi della circolazione, le vindica nelle rane un'azione prima eccitante sui ganglii eccitomotori, e poi deprimente sugli stessi ganglii ed anche sul muscolo cardiaco, ma non le riconosce un'influenza velenosa sul cuore dei mammiferi; in questi la medesima sembra ridursi a periodici eccitamenti del centro vasomotorio bulbare, non tanto dei centri spinali. Si osservano, cioè, negli animali curarizzati, a vaghi recisi, dopo l'uso interno dell'idrasti e dell'idrastina forti, ma intermittenti elevazioni della pressione sanguigna, che sono in rapporto a generali contrazioni dei vasi: i quali effetti vascolari mancano, se si è previamente reciso il midollo spinale.

Localmente applicata sui vasi sanguigni, ne deprime il tono, probabilmente per l'influenza sui nervi e sui muscoli de' vasi. Sugli organi dotati di muscoli lisci spiega pure un'azione ipercinetica, aumentandone il tono, ma probabilmente ciò non è dovuto ad un eccitamento primario de' muscoli lisci, ma è solo secondario alle modificazioni della pressione sanguigna nei vasi, allo stato anemico dell'organo prodotto dalle contrazioni vasali (Pellacani).

In *terapia* l'idrasti canadense fu raccomandata come utilissima da Schatz nelle *menorragie* di ragazze appena mestruate, nelle *metrorragie* prodotte da miomi o miofibromi uterini, o sostenute dall'inerzia d'un utero rilasciato, nelle *iperemie flussionari* degli organi sessuali femminili in generale, nella *piosalpinge,* nell'*ooforite* e nella *perioofor ite.*

Anche Winckel ne fa grandi elogi nel trattamento dei *miomi,* dove regolarizzerebbe anche la mestruazione, ed ugualmente Fellner e Woltering videro ridursi sotto il suo uso i miofibromi dell'utero e cessare le emorragie.

D'altro canto, Mendes de Leon la raccomanda nelle *menorragie,* nelle *metrorragie climateriche,* in alcune forme di *dismenorrea,* nel *catarro cronico della cervice e del corpo dell'utero,* nella *parametrite cronica* e nelle *retroflessioni irreponibili.*

Veit, ricordando che l'idrasti non ha un'azione pronta, ma, al contrario, *più o meno lenta,* non si meraviglia degli insuccessi che ha avuti curando le varie emorragie sessuali coll'idrasti: nè crede giustamente si possa attenderne un vantaggio durevole nella piosalpinge, nella para-

metrite, nella pelviperitonite, nell'ooforite cronica. Nemmeno nei miomi, ne vide un deciso effetto sulle condizioni della mestruazione. Invece, la trovò efficace nella *endometrite cronica*, finchè la infiammazione della mucosa *non aveva raggiunto un grado elevato*, come pure nelle *menorragie di vergini da poco mestruate*, dove la vantò anche SCHATZ, e dove gioverebbe come tonico dell'utero meglio del ferro. Inoltre, VEIT trovò l'idrasti efficace ne' tentativi di *curare durevolmente le retroflessioni uterine*, assieme, naturalmente, al trattamento meccanico, per impedire, tonicizzando l'utero, il ritorno del medesimo nella posizione anormale dopo tolto il pessario. Ma che l'idrasti possa far *risparmiare il raschiamento dell'utero* colle injezioni jodate, come si praticano nelle endometriti più intense, è negato da VEIT ricisamente contro le speranze da molti espresse in questo senso.

Un effetto *durante il parto*, come mezzo che *promuova le doglie*, l'idrasti non può averlo, e ciò si comprende, se si pensa alla sua *lenta* azione, che impedisce la sua efficacia veramente anche nelle metrorragie.

DOSE. — Regolarmente si prescrive l'*estratto fluido* di idrasti canadense, alla dose di 20 gocce per volta, quattro volte nella giornata, da consumare circa 4 grm. per giorno (SCHATZ, VEIT): ma per il cattivissimo sapore del rimedio è preferibile l'*estratto secco*, che si può dare in forma di pillole (o meglio di polvere in ostia) fino a 0,75 per giorno (WINCKEL, VEIT). Secondo PELLACANI, meriterebbe la preferenza l'*idrastina*.

La droga in parola proviene dall'*Hydrastis canadensis*, di cui è la radice (o forse il rizoma), e contiene come sostanza efficace l'*idrastina* (*Hydrastinum*). Se ne prepara un *estratto fluido* (*Exstractum fluidum Hydrastis canadensis*), e per evaporazione di questo si ottiene l'*estratto secco d'idrasti* (*Extractum siccum Hydrastis canadensis*), ambedue, specialmente il primo, di un sapore resinoso disaggradevolissimo.

4. *Cimifuga racemosa.*

Macrotys cimifuga.

§ 706.

Sull'azione ed efficacia della cimifuga racemosa ha scritto ADOLPHUS di Filadelfia, a cui dobbiamo lasciare tutta la responsabilità (non sapendo neppure se sta bene trattarla in questo posto), per quanto dietro le sue asserzioni riferiamo, perchè nè noi, nè altri abbiamo fatto finora sperimenti rigorosi con questa pianta americana, che potessero verificare le affermazioni di ADOLPHUS. Anzitutto, è importante si sappia, che questi non ritiene la cimifuga per narcotica, ma non ha nemmeno fatto sperimenti con dosi molto grandi sugli animali, per negarne l'azione narcotica che altri in essa suppongono.

Presa *internamente*, la tintura di cimifuga racemosa produrrebbe nella *dose di due grammi* un senso di calore piacevole che si estende-

rebbe per tutto il corpo e dopo ripetute prese si spingerebbe fino al grado di calore febbrile, non accompagnato, però, da prostrazione. (Così la cimifuga agirebbe sulla combustione organica accrescendola, e dovrebbe quindi accelerare il ricambio materiale non solo, ma anche aumentare il consumo organico). La temperatura della superficie del corpo urente al tatto aumenterebbe di $^1/_2$-1 grado, la respirazione (a causa del maggiore consumo di ossigeno?) si farebbe più ampia e più frequente, le vene superficiali sarebbero turgide, il polso pieno e frequente: contemporaneamente si avrebbe il senso di calore nel ventre ed aumento dell'appetenza e della fame con un senso di benessere generale. (In verità non è probabile che vi possa avere *vero calore febbrile* senza prostrazione e con aumento della fame e del benessere generale). Le *dosi più grandi* produrrebbero un aumento ancora più considerevole della temperatura alternante con orripilazioni o leggeri brividi, ed acceleramento del polso che in pari tempo si renderebbe molto pieno e grande, cefalea occipitale e peso negli occhi, talvolta con sonnolenza, oppressione al petto, susurro negli orecchi, senso di malessere generale, dolori vaganti simili ai reumatici, stanchezza, peso e rigidezza degli arti, diminuzione delle secrezioni: finalmente, sopravviene il sonno, dal quale l'infermo si sveglia rimesso, con appetito cresciuto, in completa euforia.

La principale azione della cimifuga sarebbe diretta sui *nervi simpatici*, e perchè tutti i ganglii contengono filetti simpatici e tutti i visceri stanno in rapporto con plessi nervosi simpatici, essa si spiega ugualmente sui nervi sensitivi e motorii, come sulle secrezioni ed esecrezioni, non che sulle fibre vasomotorie, onde riesce spiegabile la sua azione prevalente sull'utero, sui polmoni, sul cuore, sugli intestini e sul cervello (vale a dire, pressochè su tutti gli organi).

Riguardo alla *applicazione terapeutica* della tintura di cimifuga racemosa, ADOLPHUS l'avrebbe trovata utile in un numero così grande di malattie ed in morbi così differenti, che egli è almeno troppo per un rimedio da raccomandarsi come nuovo, e che deve a priori destarci il sospetto d'essersi contro volontà scambiato sovente il *post hoc* col *propter hoc*. Gioverebbe specialmente ai *bambini* ed alle *donne* che meglio lo tollererebbero. Egli la raccomanda:

1.° Sopratutto come mezzo *emmenagogo* ed *accelerante il parto*, per la sua azione spiccante sull'utero; la cimifuga combatterebbe l'irritazione eccessiva dei nervi vasomotorii dell'utero e ripristinerebbe con ciò la sua funzione normale. Al pari della segale cornuta, gioverebbe contro i dolori della dismenorrea in ispecie negli anni climaterici, e promuoverebbe i mestrui nelle anemiche o clorotiche (forse eccitando la funzione delle ovaje per aumentata flussione alle medesime (?); gioverebbe pure *contro le metrorragie*, promuovendo le contrazioni uterine e, dunque, nello stesso modo della segale cornuta. Supererebbe questa ultima di gran lunga là dove si tratterebbe di *promuovere le doglie del parto*, perchè le contrazioni dell' utero prodotte dalla cimifuga riuscirebbero meno violente, e più uguali e più durature, per i quali vantaggi ADOL-

PHUS la vorrebbe assolutamente preferita alla segale cornuta nel parto, dove la encomia anche HILDRETH, poco amico dell'ergotina.

2.° Nelle varie *cardiopatie* come ne' *vizii valvolari* ecc. dove la cimifuga agirebbe similmente alla digitale, rinforzando le contrazioni del cuore e rendendo il polso pieno, forte e ritmico. Gioverebbe, anzi, anche là dove la digitale di solito non giova, cioè nel *cardiopalmo nervoso* e nella *stenocardia,* ossia angina di petto (iperestesia del plesso cardiaco con ipercinesi cardiaca), grazie alla sua influenza sui plessi simpatici e sui nervi vasomotorii.

3.° Nelle *pneumopatie*, in ispecie nelle *croniche* e nelle *acute asteniche*, dove la cimifuga migliorerebbe la nutrizione del tessuto polmonare eccitando la tonicità dei nervi vasomotorii e quindi migliorando la circolazione ne' capillari polmonari. ADOLPHUS dice di averla sperimentata utilissima nella *tisi polmonare caseosa,* che ne sarebbe guarita (?), nella *bronchite catarrale cronica,* nella *pneumonite astenica*, e specialmente anche nella *pneumonite tifosa* (?).

4.° In varie *malattie del tubo gastro-enterico*, specialmente nelle *diarree della dentizione,* dove agirebbe come una « pozione miracolosa », in altri casi di diarrea e di altre anomalie di secrezione, e specialmente anche, come mezzo tonico nervino, ne' casi di *iperestesia* e *nevralgia dello stomaco* od *intestino*.

5.° In varie *neuropatie centrali* e di *conducibilità*. Nelle malattie *cerebrali* gioverebbe come tonico nervino e promuovendo la circolazione nelle arterie e nei capillari del cervello, ed ADOLPHUS la sperimentò utile in ispecie nella *cefalea* cronica, nella cefalea da eccessiva occupazione mentale, nella cefalea periodica, nell'*insonnio*, nel *coma vigile* e nel *delirio* che accompagna le malattie da infezione acuta; perfino nelle *encefalopatie sifilitiche* sarebbe di grande vantaggio. Nelle *corea* sì dei bambini come delle donne, la cimifuga è dichiarata da ADOLPHUS addirittura uno « specifico ».

6.° In tutti i casi di *denutrizione* del corpo o di *nutrizione anormale*, specialmente nella *scrofolosi*, dove gioverebbe per la sua influenza favorevole sui processi nutritizii dell'organismo (!).

7.° Come *diaforetico*, in ispecie assieme alla tintura dell'Asclepias tuberosa.

DOSE. — Si usa la tintura in dose di 10-15 gocce per volta, fino a 50 gocce al giorno.

Proviene dalla *Cimifuga racemosa* od *Actæa racemosa* o *Macrotys cimifuga* (*Ranunculaceæ*), pianta dell'America settentrionale, dalla quale si prepara per digestione in alcool la *tintura di cimifuga* (*Tinctura Cimifugæ racemosæ s. Tra. Macrotydis*).

5. *Corteccia di radice di Cotone.*

Cortex radicis Gossypii.

§ 707.

La corteccia della radice del cotone gode negli stati meridionali dell'America settentrionale grande fama di rimedio popolare emmenagogo ed abortivo, e quindi fu dai medici americani introdotta nella terapia come surrogato della segale cornuta, e grandemente vantata.

Anche in Europa, non ostante che Ch. Martin non avesse nei suoi sperimenti sugli animali mai osservato un'influenza sull'utero, anche con dosi che producevano stupore crescente e deprimevano la motilità e la sensibilità per influenza paralizzante sul cervello, la corteccia di radice di cotone si acquistò buona riputazione come mezzo provocante le contrazioni uterine, e come emmenagogo ed espellente, e trovò quindi il suo impiego nell'*amenorrea*, nelle *metrorragie*, nell' *inerzia uterina* delle partorienti, nella *ritardata ed incompleta involuzione dell'utero* dopo il parto e specialmente dopo l'aborto, nei *fibromiomi* o polipi dell'utero, ecc. (Prochownik, Jerzykowski ed altri). Si usa in decozione, oppure sotto forma del fluid extract che è specialmente in uso nell'America.

Questa droga proviene dal *Gossypium herbaceum L.* (*Malvaceæ*) e fors'anche da altre specie di *Gossypium*, ed è la corteccia della radice del cotone, coltivato anche nell'Italia meridionale (specialmente nella provincia di Napoli e nelle Puglie), disseccata, tenacissima e fibrosa, quasi inodora ed insipida. L'azione si attribuisce ad una resina che questa droga contiene.

Famiglia II. — Tetanici.

1. *Noce vomica. Noce tetanica. Noce stricnica.*

Fungo di Levante.

Nux vomica. Nux tetanica. Nux strychnica.

§ 708. — **Parte fisiologica e tossicologica.**

I principii efficaci della noce vomica sono due alcaloidi, la *stricnina* e la *brucina*, alle quali si può riferire quasi tutta l'azione della medesima, e le quali agiscono anche in modo molto simile, differente più per la quantità che per la qualità dei fenomeni. È interessante, che la stricnina come pure la brucina agiscono molto più intensamente sui carnivori che sugli erbivori; i cavalli, i buoi, i conigli e le cavie tollerano dosi molto maggiori che i cani ed i gatti. La maggior tolleranza offrono in proposito indubbiamente i polli, e la minore le rane, così che queste

ultime possono servire di reagente fisiologico alle più piccole dosi di stricnina.

Presa *internamente*, la *stricnina* è caratterizzata sopratutto per l'amarissimo sapore che desta in bocca, e che per il tartrato di stricnina si percepisce ancora dopo un allungamento di quarantottomila volte (Buchheim ed Engel); produce, inoltre, un aumento della secrezione di saliva, come la maggior parte degli amari. Prendendo la stricnina per lungo tempo, gli ammalati accusano spesso un senso di bruciore e spesso anche di stringimento spastico nelle fauci, e talvolta avvertono persino un senso di paralisi nei muscoli del palato. Nello *stomaco* ed *intestino* la stricnina spiega un'azione antifermentativa al pari di tutti gli amari, e forse anche più degli altri (vedi gli amari), sopratutto sulla fermentazione degli amilacei e zuccherini (Buchheim ed Engel), ma in pari tempo ritarda la digestione normale degli albuminati nello stomaco sano e la formazione di peptoni, la quale è pure il risultato di una trasformazione chimica. Mentre, dunque, la stricnina può favorire la digestione, combattendo le fermentazioni acide nei casi di indigestioni e di catarri gastrici, e mentre in simili casi può in questo modo anche ridestare od accrescere l'appetenza per i cibi, essa ritarda ed incaglia piuttosto la digestione nello stato sano, e quindi non può accrescere realmente l'appetenza od il senso di fame, come molti ammettono, mediante un eccitamento del simpatico per mediazione de' nervi spinali. Anzi, il senso di fame che molti sentono dopo la stricnina (e dopo altri amari), non indica affatto una fame reale, ma non è che un senso di fame spuria, che effettivamente si riduce alla percezione dell' irritazione gastrica ed in ispecie dei nervi gastrici. Nello stomaco ed intestino l'irritazione si può spingere fino ad un'infiammazione della mucosa, se la dose della stricnina era più grande, ma questo effetto non è costante. Gli sperimenti istituiti intorno alla digestione nella presenza di stricnina, hanno obbjettivamente dimostrato, che questa viene ritardata, tanto per gli albuminati, quanto per gli amilacei ed i zuccherini, benchè la secrezione dei succhi digerenti gastrico ed enterico, come pure della bile e del succo pancreatico, ne venga alquanto aumentata, al pari di quella della saliva; ciò che dimostra soltanto che l'azione antifermentativa della stricnina, che deve rallentare anche i processi della normale digestione, prevale alla sua azione eccitante la secrezione gastro-enterica. Anzi, siccome dalla stricnina viene aumentata un po' anche la secrezione del muco gastroenterico, la stricnina ne' sani, dove non vi vuole azione antifermentativa, è più nociva che utile, e può produrre, dunque, non solo un'indigestione, ma anche un catarro.

La stricnina agisce anche sui nervi motorii dello stomaco, facendo talvolta tacere un eventuale gastro-spasmo, meno probabilmente eccitando in modo contrario i nervi morbosamente eccitati, che calmando questo spasmo mercè l'eccitamento antagonistico di altri centri ganglionari. In dose maggiore produce anche il vomito, ma non costantemente, ed in dose relativamente molto grande paralizza addirittura i muscoli faringei e le fibre muscolari dello stomaco e dell'intestino, onde la disfagia, la

dilatazione dello stomaco, il meteorismo, che furono talvolta osservati. Nei casi di stitichezza la stricnina favorisce talvolta l'evacuazione, e si crede che ciò avvenga per l'aumento del moto peristaltico; altre volte, contrariamente, una diarrea ne può venir diminuita. È a ricordarsi in proposito che O. NASSE non potè constatare durante gli accessi tetanici più forti l'aumento generalmente ammesso del moto peristaltico.

L'*assorbimento* della stricnina avviene con molta prontezza da parte dello stomaco, e, secondo KÜRSCHNER, ugualmente presto da parte del crasso, ma più tardi dal tenue; dal retto esso avviene ancor molto più presto che dallo stomaco, come risulta dalle ricerche di SAVORY. Secondo LEHMANN, l'assorbimento della stricnina viene effettuato principalmente, e, secondo HENLE e DUSCH, esclusivamente, dalle vene intestinali, radici della vena porta, per cui deve passare attraverso il fegato; ma BISCHOFF, STANNIUS e LUDWIG dimostrarono sperimentalmente, che anche i vasi chiliferi, principii dei linfatici, assorbono la stricnina, la quale per questa via giunge più direttamente nel torrente sanguigno. Io credo con CLARUS che per la stricnina valga la legge stabilita da BIRD per i farmaci e veleni in generale. Pare, difatti, che presa a stomaco pieno, durante la digestione, la stricnina agisca più intensamente e spieghi anche più rapidamente la sua azione tossica, perchè, assorbita in questo stato direttamente dai vasi chiliferi, arriva senza ritardo inalterata e tutta nel sangue; sembra, dall'altro canto, che presa a stomaco digiuno, agisca più tardi e con minore intensità, perchè allora viene assorbita in ispecie per le vene intestinali, per cui passa per il fegato, dal quale forse viene in parte alterata ed in parte di nuovo eliminata colla bile (per essere più tardi, almeno in parte, di nuovo assorbita nel colon ed in specie nel retto), nei quali modi ne viene per lo meno ritardato per un certo tempo il suo versamento nel sangue arterioso. — Contro MAGENDIE che diceva l'assorbimento della stricnina più difficile e quindi più scarso a vasi molto pieni in individui « pletorici », KAUPP venne a sostenere che la flebotomia diminuisce la prontezza dell'assorbimento, presentando il poco sangue una superficie di contatto minore alla stricnina ed essendone diminuita la velocità della corrente sanguigna, onde il sangue avvelenato arriva più tardi ed in minore quantità ai centri nervosi anemici, mentre in pari tempo si sottrae per il salasso una data quantità di plasma nutritizio dalla sostanza dei rispettivi centri nervosi: ma quest'asserzione di KAUPP non merita fiducia maggiore di quella di MAGENDIE.

Arrivata nel sangue, la stricnina spiega la sua azione principale sul sistema nervoso. Il *sangue* pare che si comporti in proposito specialmente come un veicolo passivo del veleno, senza soffrire esso medesimo gravi alterazioni, benchè HARLEY attribuisca alla stricnina la proprietà di diminuire la capacità del sangue di assumere ossigeno e di cedere acido carbonico. Sembra, anzi, che le proprietà presentate dal sangue dopo gli avvelenamenti letali dipendano più dal modo in cui avvenne la morte, anzichè dal veleno; così almeno, avvenendo in fine dei conti la morte per asfissia, si spiegherebbe perchè BENNET ha trovato il sangue straor-

dinariamente liquido e poverissimo di fibrina, e perchè Krimer sostiene che la stricnina impedisce la coagulazione del sangue, mentre Hamburger e Prater dicono che questa ne viene accelerata. Non è, infatti, da negarsi che in individui anemici e clorotici, od affetti di catarro gastrico, insomma ne' casi in cui è facile la fermentazione anormale degl'ingesti, l'azione antifermentativa della stricnina, usata per più lungo tempo in dose terapeutica, la quale in queste condizioni favorisce la digestione, la chimificazione e chilificazione, deve migliorare secondariamente anche la qualità del sangue, ed accrescere quindi la fibrina ed i globuli. — La circolazione resta nell'uomo inalterata dopo le piccole dosi terapeutiche (Trousseau) e spesso anche dopo le piccole dosi tossiche; talvolta, però, viene ritardata, altre volte accelerata (nelle rane di solito un po' ritardata), prima che sopravvengano gli accessi di tetano; dopo questi la frequenza in principio cresce nell'uomo (nelle rane diminuisce ancor più), l'impulso si fa aritmico e si ha arresto diastolico; dopo il quale fatto, però, può ritornare anche nelle rane il ritmo normale (Heinemann, Arnold, Pickford). Dosi grandi accrescono la frequenza di polso durante gli accessi considerevolmente, ma sembra che ciò dipenda solo dal tetano che inceppa la respirazione e accresce la pressione; in ogni caso il polso diventa più tardi raro, come Richter crede, per lo spasmo delle fibre muscolari delle arterie (la cui contrazione constatò sulle ali dei pipistrelli e sulla membrana nuotatoria delle rane), e finalmente si fa evanescente, fino all'arresto completo del cuore. Schroff vide ne' conigli continuare dopo morte le contrazioni del cuore destro, in ispecie dell'atrio destro, con molta intensità, mentre il ventricolo sinistro non presentava più alcun movimento. La pressione sanguigna cresce molto nelle arterie, ciò che fu ancora ultimamente confermato da Pugliatti. Pare che la stricnina agisca così irritando le terminazioni del vago nel cuore. — La *respirazione* viene in principio pure alquanto accelerata, per eccitamento del centro respiratorio, ma più tardi diminuisce in frequenza e si arresta in fine completamente durante le convulsioni, a causa del tetano de' muscoli respiratorii e della consecutiva immobilità del torace (Bennet), come anche perciò che l'avvelenato non sente il bisogno di respirare (Bernard), la quale ultima considerazione ha specialmente valore negli ultimi momenti di vita, nello stadio del rilasciamento generale. Si parla anche, ma con poco diritto, di un aumento per la stricnina della secrezione mucosa dei bronchi e della espettorazione. — La *temperatura* molte volte non offre nulla di rilevante, ma talvolta vi ha assieme all'aumento della frequenza di polso un leggero aumento della calorificazione dopo le dosi minori (Démarquay, Lécointe, Dumeril); finchè continuano le convulsioni, la temperatura può aumentare (nei cani fino a 44° C. secondo Vulpian), ciò che dipende principalmente dalle simultanee contrazioni tetaniche di tanti muscoli; le grandi dosi assieme all'asfissia producono una diminuzione della temperatura del corpo. Da ciò si vede, che la stricnina non spiega un'azione propria sui processi di combustione dell'organismo, ma che le modificazioni di temperatura dipendono unicamente dalle condizioni della circolazione e della respirazione.

Quanto alla *secrezione delle orine*, è notevole sopratutto, che la stricnina viene per le medesime eliminata, e che le piccole dosi aumentano il bisogno di cacciare l'orina talvolta ogni ora; che accrescano realmente anche la secrezione stessa della medesima, come molti credono, non è dimostrato. Le dosi grandi producono tenesmo al mitto, spasmo dello sfintere uretrale, e finalmente paralisi del detrusore. — Secondo le belle sperienze di Vulpian, la stricnina agisce pure sulle *glandole salivari*, aumentandone la secrezione — come, secondo Röhrig, agirebbe pure sulla secrezione del latte. — Anche sugli *organi sessuali* la stricnina in piccola dose agisce eccitando, accresce, cioè, lo stimolo carnale, specialmente nel sesso maschile, produce erezioni dolorose, e rinforza le contrazioni dell'utero. Non si può, però, ammettere la credenza, che favorisca la secrezione dello sperma o quella del sangue mestruale. — Sulla *cute* le piccole dosi agiscono talvolta, promuovendo il sudore (Pereira), ma sarebbe sbagliato aspettarsi dalla stricnina un effetto diaforetico costante: più frequenti, invece, sono dopo il suo uso a lungo continuato il senso di molestissimo prurito specialmente sul cuojo capelluto, di formicolìo ed anche di leggere scosse elettriche; alcuni osservarono dopo la stricnina anche l'eruzione di esantemi eritematosi. — Si dice che anche la *secrezione delle lagrime* venga aumentata dalla stricnina.

La maggiore importanza ha la stricnina per la sua *azione particolare sul sistema nervoso.*

Le *dosi piccole* e medicamentose, sperimentate dall'uomo sano, che già agiscono sul canale digerente, non hanno nessuna influenza evidente sul sistema nervoso generale; ma più a lungo continuate possono produrre fenomeni generali, primo dei quali suole esser il prurito del cuojo capelluto ed il formicolìo, come fenomeno che a mio avviso non è veramente prodotto nei nervi sensitivi periferici, ma spetta ad un'alterazione del midollo spinale medesimo, e viene solo riferito alla periferia del centro percettivo, uso a ricevere gli stimoli periferici dalla data porzione del midollo spinale.

Le *dosi alquanto più grandi*, che già producono un senso di stringimento nelle fauci ed al petto con una certa difficoltà di respirazione, e che si devono considerare già come tossiche, hanno per conseguenza anche un po' di *rigidità del collo* e *durezza dell'addome* (per spasmo de' muscoli della nuca e dell'addome) e di peso nelle estremità, i quali fatti, però, hanno ancora un carattere eminentemente transitorio, vengono, si dissipano e ritornano di nuovo, e ne' rispettivi momenti la mobilità del collo e degli arti è resa difficile al pari della dilatazione del torace. Esaminando attentamente, si avvertono ogni tanto ad intervalli irregolari delle *contrazioni* di varia intensità e di più o meno breve durata nei muscoli toracici ed in quelli della nuca, del collo e delle estremità, accompagnate dal senso di rigidità e tensione de' muscoli, e spesso anche da tarda digestione. Contemporaneamente riescono difficili, per contrazione rigida de' muscoli rispettivi, la deglutizione e la favella: perfino l'apertura della bocca può essere impedita per spasmo trismoide. Poco a poco si

rende distintamente *iperestesica* anche la superficie del corpo, ed aumenta la sensibilità tattile, e si residua anche più a lungo la sensazione postuma (LICHTENFELS), e si produce il senso di formicolio negli arti, ciò che tutto dipende non da eccitamento dei nervi sensitivi stessi, ma solo dall'*aumentata percettività del midollo spinale.* Per la stesa ragione si accresce straordinariamente l'*attività riflessa:* toccando semplicemente la cute, si destano delle più o meno violente scosse riflesse, simili alle scosse elettriche, dopo le quali sopravvengono anche parossismi di convulsioni spontanee, che con più o meno violenza si ripetono a più o meno brevi intervalli.

Le dosi *grandi*, distintamente tossiche, nel mentre producono presto vomiturizioni e vomito, ansia respiratoria, pallore e scomposizione del volto, destano prontamente, spesso dopo precesso un brivido o tremore con formicolio generale e con delle scosse elettriche, anche *accessi di convulsioni* generali e contrazioni spastiche di singoli muscoli e gruppi muscolari. Colle violente *convulsioni generali cloniche* che gettano qua e là gli arti e che di tanto in tanto sollevano il corpo intiero dal letto, alterna durante il parossismo un distinto *tetano generale* specialmente caratteristico per l'avvelenamento da stricnina, e nel quale spiccano di più il trismo e l'opistotono. I muscoli addominali sono irrigiditi per contrazione tetanica, da prensentare durezza lignea, i bulbi oculari sono prominenti od in moto rotatorio, le pupille dilatate; gli arti superiori sono rigidi in istato di pronazione, quelli inferiori sono spasticamente contratti e duri; le prevalenti contrazioni degli estensori degli arti, l'opistotono, il trismo e lo sfiguramento del volto sono i fenomeni più salienti della convulsione stricnica, la quale nel forte del parossismo può spingere l'opistotono fino al grado di incurvare la spina *ad arco*, in modo che l'infermo giacente supino si solleva arcuato sul letto e non lo tocca che coll'occipite e coi calcagni. Si rende difficile la respirazione (per fissazione spastica del torace), si gonfiano le vene del collo, il polso si fa debole ed irregolare, livido e cianotico diventa il volto ed impossibile la loquela non ostante fosse conservata la coscienza. Talvolta si osserva erezione del pene e della clitoride, con aumento dello stimolo sessuale dopo il parossismo. — Negli *intervalli liberi* di convulsioni, dovuti all'esaurimento transitorio della eccitabilità nervosa, gli avvelenati tornano a respirare tranquillamente e quindi si sentono sufficientemente bene, tranne il senso di generale spossamento; essi tornano anche a parlare e la faccia assume talvolta il colore normale. Ma continua sempre l'esagerata eccitabilità riflessa, appena si tocca il loro corpo, si scuote il letto, li colpisce un soffio d'aria (*aerofobia*), ed anche quando essi medesimi tentano semplicemente di bere (*idrofobia*) o di mangiare (*sitofobia*), e perfino quando vogliono fare una inspirazione profonda: il parossismo convulsivo ritorna ad intervalli sempre più brevi, ed in ogni seguente accesso ne cresce l'intensità. Secondo SCHUBART e HARTWIG, basta il parlare a voce forte (*fonofobia*), perchè si produca l'accesso, e, secondo KUNDE, dopo l'uso di dosi minori la sottrazione di calore, e dopo l'uso di dosi maggiori l'aumento del calore basta a produrre il parossismo. Finalmente, durante uno dei parossismi più violenti la coscienza si spegne, la respi-

razione si fa difficilissima e stertorosa, le contrazioni cardiache diventano irregolari e deboli, le vene si gonfiano, tutta la pelle, specialmente nella faccia, si fa cianotica, gli occhi stanno fissi, le pupille dilatate, il polso scompare e l'asfissia per la fissazione tetanica del torace o l'emorragia di importanti organi (in ispecie del cervello, a causa della cresciuta pressione sanguigna per la violenta e duratura compressione di tanti vasi decorrenti ne' muscoli, fra essi e sotto essi tetanicamente contratti), arrecano la morte durante il parossismo stesso, oppure è la paralisi finale da esaurimento di tutto il sistema nervoso consecutiva al sopraeccitamento precesso, che dopo sì terribile lotta fa spirare più tranquillamente l'infelice avvelenato. Talvolta la coscienza si conserva illesa fino agli ultimi momenti.

Dopo le *dose tossiche grandissime* non si hanno che due-cinque accessi convulsivi, della durata di pochi secondi fino a due minuti al più, ed entro poche ore, talvolta entro pochi minuti avviene la morte.

Nel *cadavere*, in cui si rilasciano subito dopo morte i muscoli prima contratti, si trova il più delle volte una forte iperemia del cervello e midollo spinale ed un soverchio riempimento de' seni venosi od anche di tutti i vasi delle meningi cerebrali e spinali, oltre un incremento più o meno notevole dell'umore sieroso ne' ventricoli cerebrali e nel canale rachidiano, ciò che tutto dipende dall'eccessivo aumento della pressione sanguigna sotto la violenta contrazione di tanti muscoli, ed è quindi specialmente sviluppato, se la morte avvenne sotto le convulsioni stesse. Il sangue è liquido rosso-oscuro, come si spiega per la asfissia che precede la morte. NUNNELEY sosteneva che il ventricolo destro del cuore si trovi sempre pieno, il sinistro sempre vuoto di sangue: ma talvolta si sono trovati vuoti e contratti entrambi (LION). Talvolta si rinvenne un così detto rammollimento parziale (di origine infiammatoria o dipendente da semplice edema acuto?) del cervello e del midollo spinale (WATT, OLLIVIER, ORFILA); e da EKKER e SCHRÖDER VAN DER KOLK si osservarono iperemia e stravasi microscopici nella porzione lombare del midollo; *io* so di un caso in cui si trovò un distinto focolajo emorragico nel cervello. Anche i polmoni ed i reni ed il fegato, non che l'intestino, presentano segni distinti di stasi sanguigna, consecutiva allo spasmo tetanico generale ed all'aumento della pressione sanguigna ne' vasi delle cavità organiche, la quale stasi interna corrisponde alla regolare cianosi cutanea. — Molto importante è la *rigidità cadaverica* che dopo la morte da stricnina è più forte che di solito e dura anche molto più a lungo (secondo TAYLOR, fino ad otto giorni), ed entra colle estremità piegate da non potersi distendere. — *Chimicamente* si constata la stricnina nel cadavere *con molta certezza* anche a putrefazione avanzata, portando lo stomaco col suo contenuto in alcool acidulato con acido solforico, onde risulta solfato di stricnina; dopo qualche tempo si filtra il liquido e si evapora l'alcool, e dal residuo si precipita la stricnina per carbonato di potassa: una piccolissima quantità data ad una rana, produce presto il caratteristico tetano e i reagenti chimici assicurano la natura della stricnina precipitata. E mentre la stricnina si constata con facilità nello sto-

maco, ed anche nelle anse superiori del tenue, non si riesce di verificarne l'esistenza nelle anse inferiori dello stesso tenue e nel cranio, nè nelle feci, se non in minime tracce.

Su quali parti del sistema nervoso agisce principalmente la stricnina? e come agisce la medesima? Ecco due quistioni che sembrano risolte con sufficiente chiarezza.

La stricnina agisce evidentemente sul *midollo spinale*, e come gli esperimenti sugli animali dimostrarono, tanto se direttamente applicata sul medesimo, quanto se per qualunque via entrata nel sangue. Joh. Müller dimostrò che per poter la stricnina spiegare la sua azione, è necessario sia libera la circolazione del sangue: la rana, il reagente fisiologico più sensibile per la stricnina, non si risente, se dopo impedita la circolazione si porta della polvere di stricnina sul midollo umido. Mantegazza mostrò, che l'applicazione diretta sui nervi periferici agisce abbastanza tardi, dal che si può inferire che su essi la stricnina non agisce direttamente, ma solo mediante il midollo spinale, a cui viene portata dal sangue dei capillari.

Considerando che le convulsioni stricniche si devono considerare come *riflesse*, perchè ogni volta provocate da stimoli esterni, che l'attività riflessa è esagerata negli animali stricnizzati appunto così, come lo è in quelli decapitati, e che gli altri già precedentemente per altra causa paralizzati e quindi sottratti alla volontà, risentono l'azione della stricnina più presto che quelli non paralizzati, ubbidienti tuttavia al centro cerebrale della volontà (1), lice concluderne, che la *sospensione dell'influenza della volontà* su tutto il sistema nervoso originante dal midollo spinale, sia il primario e forse più essenziale effetto dell'azione della stricnina, dal quale dipenderebbero le convulsioni generali, riflesse in seguito a minimi eccitamenti de' nervi sensibili, le quali avrebbero per caratteristica soltanto la distinta forma tetanica, che alterna colla clonica. La totale distruzione del midollo spinale abolisce tutti i fenomeni stricnici; la parziale distruzione del midollo spinale in tutta la sua grossezza abolisce lo spasmo stricnico ne' territorii rispettivi.

Resta sempre ancora la domanda, se viene colpito il midollo spinale come tale, cioè come *centro nervoso autonomo*, solo o come *centro di unione fra i nervi sensitivi e quelli motorii*. Si è altrevolte molto discusso sulla quistione, se la stricnina agisca] solo sui nervi motorii od anche sensitivi, o se forse colpisca solo questi ultimi primariamente, destando come per antagonismo un eccessivo eccitamento degli altri. Dagli importanti studii di Claude Bernard risulta che le convulsioni generali per stricnina avvengono solo, quando è integro nel midollo spinale il nesso fra i nervi sensitivi e quelli motorii, che le medesime non avvengono o cessano se si tagliano tutte le radici posteriori, ossia sensitive, de'

(1) Marshal Hall sosteneva anche, che solo nelle malattie cerebrali la stricnina agisce sugli arti paralizzati prima che sui non paralizzati, mentre che in quelle del midollo spinale agirebbe sugli arti paralizzati più tardi che sugli altri; ma le osservazioni cliniche non hanno confermata questa opinione. C.

nervi spinali, e finalmente che le medesime avvengono generali, cioè nel territorio di tutte le radici anteriori, ossia motorie, de' nervi spinali, quand'anche non si siano conservate che tre o due od una sola radice posteriore (sensitiva). Dal che si può già concludere che i nervi sensitivi sono indispensabili, perchè la stricnina produca l'eccitamento dei nervi motorii. Se ne può concludere ancora che l'eccitamento prodotto da uno stimolo periferico si diffonde, si generalizza entro la sostanza estesodica del midollo spinale, quando è arrivato alla medesima mercè un solo nervo sensitivo, da provocare l'eccitamento violento in tutti i nervi motorii del corpo; ciò che ci chiarisce anche perchè negli avvelenati la puntura di un ago, limitatissima per la località su cui influisce, e che non può irritare se non poche fibre nervose pertinenti ad una sola radice posteriore, provoca convulsioni generali. È poi evidente che la stricnina non agisce come un rimedio sopente, a modo dei narcotici, ma come un distinto eccitante, il cui effetto più spiccante è lo spasmopoetico, il tetanizzante, vale a dire quello diretto sui nervi motorii; essa, però, non eccita questi direttamente, perchè in fondo accresce straordinariamente soltanto la *eccitabilità della sostanza ganglionare estesodica* del midollo spinale, onde qualsiasi, ed anche il più leggero eccitamento periferico dei nervi sensitivi si comunica, nel midollo spinale, *ingrandito* e *moltiplicato* ai nervi motorii, producendo così le violente convulsioni generali. Queste cessano, quando la estinzione finale della sensibilità periferica, o quella della conducibilità della sostanza estesodica non permette più la propagazione dell'eccitamento ai nervi motorii.

Io credo si possa riassumere l'azione di questo veleno con queste poche parole: *la stricnina eccita primariamente tutta la sostanza ganglionare ed estesodica del midollo spinale, e questo fatto è causa che gli eccitamenti centripeti non giungono al cervello, ma, invece, si comunicano entro il midollo spinale medesimo ai nervi motorii tutti provenienti dal midollo spinale, per ritornare alla periferia: da quest'esagerazione dell'attività riflessa per leggeri stimoli agenti sulla periferia, dipendono le convulsioni stricniche, le quali, essendo riflesse, è naturale che si sviluppino senza che la esagerata percezione dello stimolo nel midollo pervenga alla percezione centrale nel cervello sotto forma di dolore, e senza che la volontà possa spiegare la minima influenza dominante o minorante sulle convulsioni generali.*

Nothnagel ammette una paralisi di un supposto apparecchio impeditore dei movimenti riflessi, che risiederebbe nel midollo spinale, ciò che è, però, bastantemente dubbioso. — Che il tetano stricnico possa nascere anche del tutto spontaneamente, come suppone Kölliker, è per lo meno improbabile, quando si considera che bastano a produrlo i più leggeri eccitamenti, che possono sfuggire all'attenzione dell' osservatore.

Bernard mostrò anche, che dopo l'eccitamento esagerato dei nervi sensitivi avviene la paralisi, dopo la iperestesia, la completa anestesia dei medesimi e si noti che *questa estinzione di funzionalità avviene più presto nei nervi sensitivi che nei nervi motorii*, i quali ultimi sovente si conservano eccitabili anche dopo morte. L'azione della stricnina

pare che si arresti nel midollo spinale, proprio là dove si perde la radice posteriore (sensitiva) de' nervi spinali. Almeno la galvanizzazione della pelle, de' nervi sensitivi e del midollo spinale, non ha nessun effetto, e lo stesso vale per la galvanizzazione della radice posteriore tra il ganglio inter-vertebrale ed il midollo spinale, mentre quella della radice anteriore produce convulsioni e l'eccitabilità de' nervi motorii persiste (ne' casi in cui la morte avvenne abbastanza presto) anche dopo la morte (Bernard, Funke).

Pare oggi abbastanza assicurato, che la stricnina agisce sulla *sostanza grigia del midollo spinale*, ma è meno sicuro, se agisca solo *accrescendo eccessivamente l'eccitabilità della medesima, o direttamente irritandola*, e Freusberg crede perfino, che secondo la dose possa agire nell'uno e nell'altro senso.

Pare, inoltre, che la stricnina agisca anche sulle *terminazioni periferiche dei nervi sensitivi*, e specialmente di alcuni *nervi sensorii:* così ne viene accresciuto l'*olfatto* specialmente, ed inoltre il gusto.

I *nervi motorii* non vengono affetti dalla stricnina direttamente in un modo qualunque (Bernard), e nemmeno i *muscoli*, i quali ultimi dopo tetano di lunga durata dànno subito dopo la morte colla tintura di tornasole una reazione distintamente *acida*, e, secondo Rossbach, ancor prima che s'arresti il cuore, in animali conservati colla respirazione artificiale.

Quanto al *cervello*, questo non soffre direttamente per la stricnina. La stricnina produce le convulsioni generali, e segnatamente anche quelle tetaniche, con uguale violenza e costanza là dove il cervello si trova nel suo nesso e rapporto normale col midollo spinale, come là, dove ne fu separato per decapitazione od in qualche modo distrutto (Magendie, Pereira, Bernard): ciò che dimostra non essere il cervello direttamente interessato nell'avvelenamento da stricnina, e non spettargli nel medesimo nessuna parte od al più una parte assai subordinata. Per questa ragione anche la coscienza di sè resta intatta di solito fino agli ultimi momenti, e quando avviene la estinzione della medesima, ciò dipende parte dal difetto di ossigeno nel sangue per l'arresto della respirazione, e parte dalla grave stasi cerebrale che coll'iperemia venosa include anemia arteriosa del cervello. È bensì vero che stimoli agenti sui nervi de' sensi specifici ridestano per movimenti riflessi gli spasmi tetanici, come li promuovono i nervi sensitivi dietro la loro stimolazione; un forte suono, un raggio di luce intensa, può avere le stesse conseguenze per lo stricnizzato, come una puntura di spilla, od una percossa, e da ciò bisogna arguire, che il cervello bensì in questi casi possa servire di *propagatore* dell'eccitamento fino al midollo spinale, ma non pare che si risenta esso direttamente dell'azione della stricnina. Se non di meno alcuni ammettono un'influenza diretta della stricnina sul cervello, invocando l'utilità (pretesa, ma nemmeno constatata) della stricnina in molte affezioni dei sensi e de' muscoli del volto, e sopratutto in varie psicopatie, o riferendosi al tintinnio negli orecchi, alla vertigine, all'insonnio ed allo stupore che si osservano talvolta dopo l'uso della stricnina (Bally), od al danno

che sovente produce nelle paralisi da emorragie cerebrali recenti (Andral, Lallemand), essi non hanno ragione di farlo, perchè tutti quei fatti si spiegano abbastanza bene dal semplice cambiamento, che la stricnina produce ne' rapporti di circolazione del cervello.

Già Flourens sosteneva che la stricnina offendesse principalmente il *midollo oblungato*, onde provenissero anche i disturbi dei movimenti respiratorii, e. difatti, anche riconoscendo che la dispnea e finale asfissia risulta dalla immobilità, dalla fissazione del torace per il tetano dei muscoli respiratorii e dal non percepito bisogno di respirare, pure il *centro vasomotorio* ne viene fortemente eccitato secondo S. Meyer, con consecutivo notevole ristringimento delle piccole arterie e notevole aumento della pressione sanguigna: ma dopo poco questa pressione sanguigna accresciuta diminuisce notevolmente e si abbassa fin sotto la norma, anche durante l'accesso tetaniforme (Denys). Coll'aumento della pressione sanguigna negli animali curarizzati, si ha pure eccitamento dei vaghi e rallentamento dei polsi (S. Meyer). Anche il *centro respiratorio* ne viene notevolmente eccitato.

Intorno alle ultime cause dei fenomeni stricnici, non si è affatto al chiaro. Liebig con molto acume, ma con pochissimo fondamento, espresse l'opinione che la causa dell'influenza sul sistema nervoso sia la composizione chimica della stricnina (come della brucina e di tanti altri alcaloidi che agiscono sui nervi), segnatamente la sua ricchezza di azoto, la quale presenterebbe una certa analogia colla composizione chimica della polpa nervea, della sostanza midollare. Stannius ritiene che la stricnina produca un'affezione transitoria del midollo spinale, la quale per la sua influenza sulle fibre nervee centripete accresca la sensibilità periferica e la propria attività riflessa; ma nessuno ha visto quest'affezione transitoria del midollo e non si saprebbe quindi indicare in che consistesse. Noi non possiamo negare, che la stricnina debba produrre un'alterazione nella nutrizione del midollo spinale, la quale debba avere la sua espressione materiale: ma resta certo che la medesima non può essere profonda, perchè se si mantiene artificialmente la respirazione, l'avvelenato guarisce senza residuo di infermità. Noi riteniamo, perciò, come sicuro che quest'alterazione nutritizia non sia morfologica, ma *semplicemente chimica*, e che una delle sue principali manifestazioni si riferisca ai rapporti vasomotorii.

La *morte* da stricnina ha, senza dubbio, per causa principale l'arresto della respirazione, per lo spasmo tetanico dei muscoli respiratorii, se l'avvelenato muore durante un prolungato tetano — e per l'esaurimento dei nervi sensitivi, per la paralisi del centro respiratorio, che non avverte più il bisogno d'ossigeno nell'organismo, se l'avvelenato muore dopo i parossismi. Claude Bernard dice in proposito molto bene, che l'avvelenato per curare, benchè volesse respirare, non può respirare, mentre l'avvelenato per stricnina, benchè potesse respirare, non sente il bisogno di respirare. — Richter crede che la stricnina uccida per la stasi venosa prodotta dalle contrazioni spastiche delle fibre muscolari delle arterie, ma certamente la stasi venosa influisce in proposito meno che la sospen-

sione della respirazione. Talvolta, però, secondo mi consta, avviene la morte per emorragia cerebrale, in seguito all'aumento eccessivo della pressione sanguigna.

La *dose tossica della stricnina* varia molto secondo gli individui: si osservarono leggeri fenomeni d'avvelenamento dopo soli 5 milligrammi, mentre altri non si risentirono punto di 1 centigrammo intiero. Lo stesso vale, naturalmente, per la *dose letale* della stricnina: la dose letale minima per l'adulto sarebbe di 3 centigrammi di solfato di stricnina (un bambino morì per 4 milligrammi di nitrato di stricnina), ma in altri casi nemmeno 10 e più centigrm. ebbero un effetto mortale; TAYLOR apprezza la dose letale per l'uomo adulto come oscillante fra 3 e 12 centigrammi.

Esternamente applicata, la stricnina viene assorbita molto presto dal tessuto sottocutaneo e dalla cute privata dell'epidermide ed agisce, in questo modo anche con molta intensità (KÜRSCHNER), introdotta direttamente nei polmoni, agisce pure presto ed intensamente, molto più che se introdotta nello stomaco, senza dubbio perchè per i polmoni entra direttamente nel sangue della circolazione grande, cioè dell'aorta, da dove viene portata al midollo spinale, mentre per l'intestino, in ispecie a digiuno, buona parte ne passa attraverso il fegato, dove per lo meno se ne ritarda il passaggio nel sangue arterioso. Quanto ai *clisteri* che si volessero animare con stricnina, si ricordi che la stricnina agisce dal retto più presto che dallo stomaco, perchè evita *almeno in parte* il fegato, venendo assorbita dalle emorroidarie.

Quanto alla *prontezza* ed *intensità* della azione della stricnina sugli animali, le località d'applicazione dànno la seguente scala discendente: injezione diretta nel sangue delle vene, contatto diretto col midollo spinale (conservata la circolazione normale), injezione nelle cavità sierose, injezione sottocutanea, applicazione endermatica o su ferite della pelle, inalazione per i polmoni, applicazione sulla congiuntiva, introduzione nel retto, nello stomaco. — La injezione diretta nelle vene uccide quasi istantaneamente, sotto violente contrazioni fibrillari di tutti i muscoli, ma spesso senza che si produca il tetano: l'arresto immediato della respirazione è causa della rapida morte. All'incontro, l'introduzione nello stomaco è la via più tarda che conduca alla tomba.

Eliminata viene la stricnina assorbita per mezzo delle orine, nelle quali la si è indubitatamente constatata (SCHULTZEN, STEVENSON), e questa rieliminazione avviene assai presto, per cui, considerando che la morte ha per causa specialmente l'impossibilità di respirare, l'avvelenato da stricnina si può salvare mediante la respirazione artificiale, che mantenga la circolazione e le altre funzioni indispensabili fino all'eliminazione di tutta la stricnina per i reni. L. HERMANN trovò corrispondentemente a ciò che la stricnina agisce più fortemente ed uccide più rapidamente ad ureteri allacciati, e la negazione di questo fatto da parte di LEUBE non è abbastanza persuasiva per il contrario. È possibile, che non tutta la

stricnina introdotta venga eliminata per le orine, ma non è probabile l'eliminazione per i polmoni, ammessa da LEUBE: si può ammettere, invece, che una parte della stricnina introdotta nello stomaco venga rieliminata assieme alla bile e da questa alterata, come pure che continuando la respirazione, la stricnina in parte ossidandosi diventi innocua (nel che consisterebbe una seconda ragione del salvamento mediante la respirazione artificiale).

L'organismo *non si abitua* alla stricnina, ed è perciò che la medesima spiega una distinta *azione cumulativa.* Qui, dove si tratta di un veleno che viene prontamente eliminato dall'organismo per le orine, questa non risulta da un accumulo successivo di molta stricnina nel sangue, ma dipende veramente da ciò che il sistema nervoso (qui la sostanza ganglionare del midollo spinale) diventa sempre più eccitabile, così che una piccola aggiunta di eccitamento per una nuova tenue dose di veleno conduce a convulsioni, quasi si fosse data in una volta una gran dose. La stricnina agisce, inoltre, molto *prontamente,* e perciò le ultime dosi possono in breve tempo produrre sproporzionati effetti. OSBORNE ha perduto un infermo sotto convulsioni stricniche dopo l'uso per sette mesi di estratto di noce vomica, ed io vidi col prof. ANTONIO DE MARTINI una signora molto sensibile che omeopaticamente curata per molto tempo con stricnina, ebbe spasmi stricnici, presentando così un *avvelenamento cronico* da stricnina, che migliorò rapidamente e finì mercè l'uso di dosi relativamente grandi di morfina. La omeopatia che avvelena!... Casi di avvelenamento cronico da stricnina sono, del resto, rarissimi; ne furono comunicati finora, a mio sapere, soltanto da H. THOMPSON e da DUREAU (1). D'altro canto, si riferiscono casi di uso lunghissimo ed a dose crescente (da 4 milligrm. per giorno fino a 20 centig. per dì, col consumo di 4 grammi in due mesi, ed in un altro caso fino a 36 centig. per giorno), senza il minimo sintomo di avvelenamento (TOUSSARD).

Alcuni sperimenti fatti sopra animali da ALBINI e SANNA SALARIS confermano da un lato l'azione cumulativa della stricnina, ma constatano pure la possibilità di una *certa tolleranza che si acquista* coll'uso prolungato della medesima: ma la verità sta in questo, che l'uso continuato fa di solito tollerare l'introduzione *successiva* di una quantità di stricnina, che presa in *una volta* avvelenerebbe gravemente, ma non esclude, che continuando si possa avere di botto un avvelenamento grave, dovuto a parte della somma delle dosi successivamente prese. S'intende, però, sempre, che quanto più giusta è la singola dose di stricnina presa, tanto più tardi s'hanno fenomeni di avvelenamento, e di tanto più la somma totale della stricnina successivamente presa eccede la dose che presa in una volta sola basterebbe a gravemente avvelenare.

La *brucina* agisce similmente alla stricnina, ma con minore intensità, e la differenza fra essa e la stricnina, è, dunque, più quantitativa

(1) H. THOMPSON nel *British medical Journal* 1867, Sept. 21 — e DUREAU negli *Annales d'Hygiène*, Vol. XVII, pag. 28.

che qualitativa. Magendie stimò la brucina 12 volte, ed Andral 24 volte più debole della stricnina, ma, secondo Bricheteau e Bouchardat, questi calcoli sono esagerati, e la brucina sarebbe più forte di quanto si crede generalmente. Secondo Lepelletier, l'influenza di quest'alcaloide sull'intestino, sulla circolazione, sugli organi uropoetici, ecc. è meno spiccante: più manifesta è quella sul sistema nervoso. L'avvelenamento presenterebbe tre stadii. Quello de' prodromi sarebbe caratterizzato da orripilazioni e brividi, contrazioni spastiche nei muscoli e nelle dita, debolezza generale. Quello del vero parossismo somiglierebbe a quello prodotto dall'avvelenamento da stricnina, ma gli sarebbe inferiore per intensità: specialmente la faringe e l'esofago resterebbero liberi, ed il tetano e trismo sovente non si manifesterebbe neppure (?). Invece, vi sarebbe più manifesto l'insonnio, e più facilmente si avvertirebbero tintinnio agli orecchi, annebbiamento della vista, e cefalea, i quali sintomi si accrescerebbero verso sera. Prevarrebbero le scosse spastiche, le convulsioni cloniche, le quali si manifesterebbero ugualmente ne' muscoli paralizzati ed in quelli non paralizzati. Il terzo stadio, quello del miglioramento dei sintomi, sarebbe caratterizzato da cefalea e dolori degli arti, sensibilità accresciuta de' nervi ottico ed acustico, asciuttezza della bocca, sete e sonnolenza: ne' casi non letali una febbre di breve durata chiuderebbe la scena dell'avvelenamento. Negli avvelenamenti anche il decorso sarebbe più tumultuario e l'esito sovente letale.

Sulle rane la brucina agisce anzitutto paralizzando, secondo Liedtke, le terminazioni periferiche dei nervi motorii, ma, secondo Wintżenried, paralizza solo la *Rana esculenta*, mentre produce convulsioni nella *Rana temporaria* similmente alla stricnina.

L'*igasurina* (della cui esistenza si dubita ancora) spiegherebbe, secondo Desnoix e Léon Soubeiran, anch'essa un'azione velenosa, simile a quella della stricnina e brucina; 5 centigrm. basterebbero ad uccidere in una mezz'ora un gatto ed in due ore un piccolo cane. Riguardo alla intensità della sua azione, l'igasurina supererebbe la brucina, ma resterebbe inferiore alla stricnina.

La *terapia dell'avvelenamento da stricnina, igasurina, brucina* o *noce vomica* è necessaria a sapersi bene, non solo per le frequenti intossicazioni intenzionate od accidentali, ma anche per l'azione cumulativa delle sue dosi medicamentose e per l'intolleranza assoluta di alcuni individui molto sensibili per questo veleno. — Il mezzo assolutamente migliore ne' casi di gravi avvelenamenti da stricnina, è la *tracheotomia con respirazione artificiale mediante il mantice* (Richter, Leube, Bernard, Schiff, Rosenthal, Uspensky), benchè, secondo altri, possa solo prolungare la vita, ma non salvare l'infermo (Rossbach, Jochelsohn), ciò che è naturale nei casi in cui la dose del veleno era troppo grande o la respirazione artificiale si cominciò troppo tardi. È interessante che già Poljuta raccomandò la tracheotomia, che doveva essere utile anche secondo Marshal Hall: ed oggi colla aggiunta della respirazione ar-

tificiale è davvero il rimedio sovrano contro la stricnina. In pari tempo, però, si pensi di vuotare il più presto possibile lo stomaco coll'antlia gastrica, e si faccia anche bere una soluzione di acido tannico, il quale, non ostante le raccomandazioni di GUIBOURT e KURZAK, non giova, però, come antidoto chimico della stricnina, ma solo astringendo i vasi e ritardando quindi, alquanto l'assorbimento e l'accumulo nel sangue, cioè facendo guadagnare tempo per l'eliminazione della stricnina mercè le orine, giacchè il tannato di stricnina è assorbibile e velenosissimo anch'esso (RAVAGLIA). Contro i fenomeni nervosi è utile la *morfina*, che ne' casi di mancante deglutizione si applica endermaticamente sulla pelle privata in fretta (anche con un zigaro acceso) della sua epidermide, e meglio, se si ha a mano la siringa di Pravaz o di Luer, per *injezione ipodermica*. Può riuscire vantaggiosa allo stesso scopo anche l'injezione ipodermica del *curare*, la cui utilità in proposito è sostenuta da VELLA, ERCOLANI, HARLEY ed ancora ultimamente confermata da un bel successo di CORONA; purchè la dose della stricnina non richieda una dose per sè assolutamente letale del curare.

Molti altri rimedii più o meno inutili furono raccomandati. WOAKES e VOLKER vantano l'aconito come antidoto per antagonismo della stricnina (vedi pag. 260 di questo volume), GOBLEY e BOUCHARDAT raccomandarono, inoltre, il jodido e solfido di potassio, THOREL il chermes minerale con acido lattico, tartaro stibiato e sciroppo, LELLI il caffè e la caffeina (dimostrati inefficaci da RAVAGLIA), CHEWERS l'infuso di tabacco (dimostrato inutile da HAUGHTON), BOUDET l'acqua di cloro alternandola con tartaro stibiato, GORRÉ il latte in gran quantità, PIDDUCK la canfora, TODD la eterizzazione, MERILL e MANNSON le inalazioni di cloroformio, GAGLIO il protossido d'azoto, e per impedire la paralisi del cuore (dovuta, secondo lui, in gran parte all'elevazione della temperatura) il raffreddamento dell'avvelenato e l'atropina (i quali mezzi GAGLIO vorrebbe, del resto, usati solo per meglio assicurare il successo della respirazione artificiale), KEZWORTH e BLATIN la fava calabarina, OGILVIE WILL, BENNET e PUGLIATTI l'idrato di cloralio, e KAUPP, infine, il salasso, perchè l'anemia (come sostiene anche VIERORDT per i conigli ritarderebbe l'assorbimento della stricnina e la rallentata corrente del sangue porterebbe più tardi il veleno a contatto de' nervi! RANKE trovò che la corrente continua applicata sul midollo spinale sopprime completamente le convulsioni stricniche: se così fosse, potrebbe essere di grande importanza terapeutica e risparmiare la tracheotomia. Secondo PART ed altri, bastano anche i soli emetici e purganti per salvare gli avvelenati (senza dubbio, solo se le dosi erano relativamente molto piccole).

§ 709. — Parte clinica.

In terapia la utilità della noce vomica e della stricnina fu altre volte molto esagerata, e poi molto impicciolita. In ogni caso i loro effetti terapeutici sono ben limitati in confronto di quello che altre volte si credeva, e volontieri faccio eco alle parole di KRAUS di Vienna, là

dove dice che la stricnina abbia in medicina più nociuto che giovato: ma sarebbe pure un cadere nell'eccesso, se si volesse accettare senz'altro la condanna assoluta, che lo stesso Kraus scagliò contro la stricnina, dicendola un veleno buono solo per i malfattori. Io stesso la vidi in certi casi utile.

Internamente vengono raccomandati ed impiegati la noce vomica ed i suoi alcaloidi:

1.° In molte *malattie dello stomaco ed intestino*, nelle quali, del resto, la *noce vomica* si preferisce assolutamente alla stricnina:

a. Nel *catarro cronico dello stomaco ed intestino* con *sfiancamento delle pareti gastro-enteriche* e *scarsa produzione dei succhi digerenti* con e senza *fermentazione anormale* degli ingesti non digeriti: in questi casi la noce vomica favorisce assai la *digestione*, perchè si oppone alle fermentazioni anormali, combatte la rilasciatezza della mucosa e la iperemia cronica dipendente da sfiancamento e dilatazione dei vasi anormali, e favorisce quindi anche la secrezione dei succhi digerenti; lo stesso prolungamento dell'atto chimico della digestione, quando sono contemporaneamente impedite le fermentazioni anormali, è favorevole in casi siffatti al compimento della digestione, lasciandosi tempo allo stomaco ed intestino di segregare i succhi digerenti necessarii.

La noce vomica giova contro la *stitichezza*, in ispecie nei vecchi (Schmidtmann), dove è tanto frequentemente conseguenza del torpore marantico, come pure contro quella che si verifica nel catarro secco degli intestini, dove il torpore dipende dall' imbibizione sierosa delle pareti intestinali: in questi casi si crede che ecciti i nervi motorii dell'intestino, ma si noti che si suole unirla ai purganti miocinetici. Essa giova, però, ugualmente contro la *diarrea* (Wilkinson), che nel catarro secretivo dell'intestino dipende dalla essudazione sierosa e trasudazione da stasi sulla superficie della mucosa e dalla ricca produzione di muco; qui la noce vomica diminuisce lo sfiancamento dei vasi e l'iperemia cronica e la rilasciatezza della mucosa, ed inoltre combatte le *fermentazioni anormali* che continuando nello stomaco ed intestino rendono il contenuto del medesimo sempre più irritante, e quindi diventano causa permanente di catarro intestinale e di diarrea. In ispecie utile riesce quindi nelle indigestioni e nei catarri con fermentazione acida degli ingesti amilacei e zuccherini, combattendo lo sviluppo eccessivo degli acidi acetico, lattico, butirrico, ecc. In questo modo la noce vomica può riuscir utile in tutte le forme di catarro intestinale, e Posner dice che rivalizzi coll'oppio, e che, anzi, lo superi per la mancanza di congestioni cerebrali; per cui sarebbe specialmente utile nelle diarree croniche ed ostinate dei bambini. Debbo, però, dire che là dove la noce vomica si dovrebbe usare per molto tempo, ci sarebbe un altro pericolo serio nell'effetto cumulativo della stricnina. — Nel *colera,* però (Wilkinson, Posner), nella *dissenteria* (Hargstrom) e nella *lienteria,* dove altri ne aspettano pure gran cosa, non ce ne è da sperare niente.

b. Nella semplice *dispepsia atonica cronica* (Wilkinson, Traube),

con indigestione da insufficiente secrezione di succo gastrico, o dove questo è troppo allungato, troppo sieroso, per cui i cibi non digeriti soggiacciono a delle decomposizioni anormali, onde i rutti, la dilatazione e distensione dello stomaco.

c. Nei casi di *iperestesia della mucosa gastrica*, con *gastralgie* più o meno violente (così dette cardialgie) e *vomito spastico* qual fenomeno riflesso in seguito a qualunque anche leggero irritamento che agisca sullo stomaco; così pure in tutti i casi del così detto *vomito nervoso* dipendente da perturbamenti della sensibilità (Padioleau). Anche in tutti questi casi la noce vomica giova principalmente migliorando la digestione e rialzando il moto peristaltico regolare, combattendo le fermentazioni anormali, ecc., e togliendo quindi in varii modi le cause di irritazioni anormali della mucosa gastrica, che stante l'iperestesia provocarono la gastralgia e lo gastrospasmo. In questo modo crediamo noi di spiegare l'azione della stricnina ed accogliamo quindi con dubbio l'opinione che la noce vomica per la sua influenza sui nervi dello stomaco (tanto sui rami del vago, quanto del simpatico) agisca direttamente come un alterante della innervazione, producendo forse ne' nervi sensitivi un eccitamento contrario al morboso, e che spieghi quindi un effetto anodino ed antispasmodico. L'effetto principale sembra in ogni caso la calma dei nervi sensitivi per essere tolte le cause irritanti: quello antispasmodico pare secondario, dipendente dal primo, giacchè nella gastralgia il vomito è riflesso.

d. Analogamente nelle *coliche*, ossia *enteralgie* (Wilkinson), quando hanno un'origine simile, cioè quando provengano da iperestesia dell'intestino, e dove la noce vomica giova come nelle gastralgie. Anche in quelle frequenti coliche, però, che dipendono da catarri, da ulcerazioni, da elminti, da coprostasi con flatulenza, ecc., la noce vomica è sovente di vantaggio, combattendo il catarro, la coprostasi, le fermentazioni anormali gassifiche, e quindi giovando anche contro la elmintiasi (nella quale Schulz la usò come rimedio diretto), le ulceri catarrali e la flatulenza. La stricnina e la noce vomica anche quì non agiscono direttamente sui nervi sensitivi, ma piuttosto indirettamente ne procurano la calma, eliminando le cause dell'eccitamento morboso, le cause dell'irritazione dell'intestino iperestesico. Contro Vidal che raccomanda la stricnina nella *stitichezza da spasmo intestinale*, e contro Serres che la vanta anche contro la *colica da piombo*, io devo dire che in questi casi non giova, anzi talvolta accresce i dolori spastici e la stitichezza.

2.° In molte *malattie del sistema nervoso*, dove, però, si preferiscono gli alcaloidi, la stricnina e brucina, alla noce vomica; sopratutto:

a. Nelle *paralisi motorie* per causa *periferica* o per semplice acinesi nervosa, tanto nelle paralisi *circoscritte* limitate a singoli distretti muscolari, quanto in quelle complesse di forma *emiplegica* o *paraplegica*. La stricnina si è ingiustamente magnificata come mezzo antiparalitico anche nelle paralisi di origine *centrale*, quasi avesse potuto promuovere, per es., il riassorbimento di un focolajo emorragico nel cervello o ricostruire cellule nervee perdute e fibre nervee interrotte. Essa si è un

tempo così generalmente adoprata in tutte le paralisi, che per reazione a tanta esagerazione di fede ne' suoi effetti si pervenne al più spinto scetticismo, alla esplicita negazione della sua utilità. Ed anche qui *veritas in medio.* Basati su molte sperienze da noi fatte, possiamo oggi praticamente considerare la stricnina come veramente utile in tutte quelle *paralisi di origine periferica,* in cui non vi ha distruzione o degenerazione irreparabile delle fibre nervee, dei muscoli da loro innervati, in cui la paralisi dipende, invece, da alterazioni di nutrizione fisiologicamente guaribili, e sopratutto da quelle che tengono dietro alla prolungata *inerzia* de' rispettivi nervi e muscoli.

Se la stricnina, la brucina, la noce vomica non di rado riescono utili anche nelle *paralisi motorie di evidente origine centrale,* ciò è dovuto unicamente al fatto, che tante volte, come in ispecie avviene dopo emorragie de' centri nervosi con semplice dissestamento e nessuna o poca distruzione di elementi nervosi, la causa centrale della paralisi è guarita, e che è cessata ogni ragione fisica nel cervello o nel midollo di interruzione della corrente nervea: ma l'individuo non ostante ciò non può muovere gli arti offesi, sol perchè la lunga inerzia a cui erano condannati gli arti offesi per tutto il tempo della durata della malattia centrale, ha aggiunto alla causa centrale della paralisi un' altra causa periferica, la degenerazione adiposa, la denutrizione e quindi acinesi dei rispettivi nervi (accompagnata tante volte anche da atrofia dei muscoli). In questi casi gli stricnacei giovano agendo a guisa di forti stimoli sui nervi e mediante essi anche sui muscoli inerti, destando forti correnti nervee e producendo energiche contrazioni muscolari; essi, dunque, combattono la inerzia nervea e muscolare; essi surrogano l'impulso della volontà che per tanto tempo non arrivando alla periferia, lasciò mancare ai nervi e muscoli la influenza della stimolazione fisiologica indispensabile alla loro nutrizione; e procurando loro in questo modo il *beneficio dell'esercizio funzionale,* li ripristinano nella possibilità di una migliore nutrizione e di una più pronta eccitabilità, onde, tornata la comunicazione col centro volitivo, arrivando di nuovo a loro gli impulsi della volontà, possono rispondere a questi come prima. È chiaro che noi in questo modo avviciniamo il modo di giovamento degli stricnacei a quello della *faradizzazione,* ma dobbiamo quelli preferire a questa, là dove si tratta di combattere *l'inerzia dei nervi più che l'inerzia dei muscoli.* Mentre crediamo la corrente faradica essere tuttora il miglior mezzo per impedire la denutrizione e degenerazione dei muscoli, su cui agisce localmente e direttamente, dobbiamo riconoscere che la denutrizione e degenerazione dei nervi inerti viene meglio combattuta dagli stricnacei, perchè questi non limitano la loro azione al decorso periferico dei nervi, ma la estendono fino alle loro radici e fino al decorso delle loro fibre nel midollo spinale, nel qual senso potranno essere superati solo dalla *corrente costante,* ossia *continua,* la quale, però, non si può avere a disposizione da ogni medico curante, in ispecie nelle campagne. In generale crediamo, che nelle paralisi periferiche in cui i nervi periferici sentono bene la corrente elettrica, la faradizzazione è preferibile agli stricnacei, ed in quelle in cui è

diminuita, oltre la contrattilità, anche la sensibilità elettro-muscolare, siano assolutamente preferibili gli stricnacei, quando non si voglia — ciò che sovente convenienza pratica consiglierebbe — unire l'uso di entrambi questi rimedii.

Dal fin qui detto emerge anche chiaro, perchè gli stricnacei si vantarono più efficaci nelle paralisi provenienti da affezioni del midollo spinale, o residuanti dopo guarita una carie vertebrale, cioè nelle *paraplegie*, come dimostrò Bretonneau, che in quelle provenienti da lesioni cerebrali, come nelle *emiplegie*, nelle quali furono per la prima volta impiegati da Fouquier, a cui la terapeutica deve la loro introduzione nella cura delle paralisi. La ragione sta in ciò, che colle lesioni cerebrali sogliono mantenersi più a lungo eccitabili i nervi periferici che con quelle del midollo spinale, perchè colle prime meno facilmente si combina la meningite, la quale a causa della piccolezza de' diametri dell'organo non manca che raramente in forma circoscritta nelle affezioni del midollo, per cui, oltre l'origine centrale dei nervi spinali, è in questi casi offeso anche il principio periferico dei medesimi, la loro radice già staccata dal centro nervoso; ed è nota la legge fisiologica, che nelle neuropatie periferiche, cioè là dove una causa morbosa agisce sul nervo *dopo staccatosi dal centro suo*, la eccitabilità del moncone periferico va molto più presto perduta, che nelle neuropatie centrali, che interessano le fibre radicali componenti il nervo entro il centro medesimo. Perciò se dopo un'affezione cerebrale si residua una emiplegia permanente, questa dimostra come tale più sicuramente la distruzione di elementi nervei nel cervello, di quanto la attesti una paraplegia residuante dopo una lesione del midollo spinale, la quale ultima può essere guarita, ma può aver lasciato una grave denutrizione de' nervi periferici che si possa migliorare colla stricnina (o colla corrente continua) ancor più sicuramente che colla faradizzazione. — Se la stricnina giovi contro le paralisi periferiche anche eccitando la circolazione ne' capillari, come ammetteva Posner, io non saprei dire: la sua influenza favorevole sulla nutrizione de' nervi e muscoli inerti si spiega benissimo dall'esercizio funzionale a cui li spinge, dalle correnti e contrazioni che in essi desta.

Entrando ora nella specificazione delle paralisi periferiche che più si sono trovate avvantaggiare dell'uso della stricnina, abbiamo a nominare sopratutto le *paralisi* così dette *reumatiche*, quelle *tossiche*, in ispecie *saturnine* (Tanquerel de Planches, Andral, Rayer, Trousseau), dove si deve, però, contemporaneamente pensare all'eliminazione dall'organismo del piombo in esso accumulato mercè il joduro o bromuro di potassio ed i bagni solfurei, e dove l'elettricità è più della stricnina utile contro la paralisi miopatica; quelle *traumatiche*, dovute a ferite, se i nervi non furono recisi, ma solo contusionati, quelle dipendenti da *acinesi* e *denutrizione dei nervi e muscoli per prolungata inerzia*, come si possono residuare dopo affezioni cerebrali e spinali guarite, che non implicavano distruzione di elementi nervei, e come si residuano spesso dopo fratture di ossa tardi guarite o dopo la recisione di tendini contratti nei muscoli antagonisti intanto soggiaciuti a degenerazione. —

Si è raccomandata la stricnina anche contro l'*atrofia muscolare progressiva*, e sembra che qualche volta abbia giovato, se adoprata nei principii della malattia... basta che ne' principii della malattia sia stato possibile assicurare la diagnosi del processo morboso *progressivo.*

b. Nelle *paralisi della vescica* e del *retto,* tanto là dove si tratta di *ritenzione* del contenuto (e, dunque, riguardo alla vescica, di paralisi del detrusore e dilatazione dell'urocisti), quanto là dove per la paralisi degli sfinteri il sintomo spiccante è la *incontinenza* (LAFAYE, MAURICET, TROUSSEAU). La stricnina è pure utile nel *prolasso del retto,* dove ne videro buoni effetti SCHWARTZ e KÜTTNER.

c. Nelle *paralisi degli organi genitali,* specialmente nelle *anomalie di mestruazione,* e sopratutto nella *impotenza virile* e nella *spermatorrea,* ne' quali casi TROUSSEAU, DUCLOS e molti altri medici, specialmente francesi, fanno vanto della stricnina. Io non posso confermare le osservazioni favorevoli a questo rimedio, e vi ho rinunziato del tutto in quelle malattie. Solo in quei rarissimi ed interessantissimi casi, in cui la erezione è forte e le polluzioni spontanee non frequenti sono possibili, mentre nel coito manca assolutamente la ejaculazione, benchè l'erezione continui per più ore, *io* credo si debba ricorrere alla stricnina come mezzo migliore per accrescere la facilità del fenomeno riflesso mancante della contrazione dei muscoli ejaculatori. È questo un modo di precisare l'indicazione della stricnina nell'impotenza, che merita certamente tutta l'attenzione de' pratici.

d. Nelle *paralisi di coordinazione* dipendenti da malattie del midollo spinale, specialmente dei cordoni posteriori e della sostanza centrale, insomma nella così detta *tabe dorsale* col sintomo dell'atassia locomotrice, dove i muscoli sono forti ed oppongono grande resistenza, ma manca il senso muscolare e la coordinazione dei movimenti. Io credo che in questi casi che cominciano sempre con processi irritativi, la stricnina sia addirittura controindicata.

e. Nelle *paralisi con spasmo,* in ispecie nella *paralisi agitante* e nelle *mogigrafia,* dove la stricnina di certo non giova nulla, e nei *tremori mercuriali,* sui quali non possiedo sperienze proprie riguardo al loro trattamento con stricnacei.

f. In varie *neuropatie convulsive,* precipuamente nell' *isterismo* e nell'*epilessia,* dove la stricnina, però, è certamente non solo inutile, ma addirittura dannosa, accrescendo l'attività riflessa del midollo spinale, — come lo è negli *spasmi locali,* per es., blefarospasmo, cistospasmo, ecc. Perfino nel *tetano spontaneo* si volle raccomandare la stricnina; forse per omaggio all'omeopatia?

g. Nella *corea,* dove CHEVANDIER ne aspettava teoricamente grandi vantaggi, perchè nella sua ipotesi la corea doveva essere una paralisi incipiente ed il processo morboso risiedere ne' corpi quadrigemini; del resto, anche LEJEUNE, NIEMANN, CAZENAVE, FOUILHOUX, ROUGIER, FORGET e TROUSSEAU vantavano la stricnina nella corea, dove *io, però,* al pari di SÉE e SANDRAS, non ne vidi mai niente.

h. Nelle *neuropatie dei nervi sensitivi* e *sensorii,* dove la stricnina

in generale non giova a nulla. Doveva agire specialmente contro l'*anestesia* ed *anodinia*, le *neuralgie,* la *ambliopia* ed *amaurosi*, la *sordità nervosa.* (Contro le neuralgie, in ispecie la facciale, fu usata e vantata la noce vomica da VAN ANCKEREN, VAN DER HOVEN, MEERBURG, LEVIE, JONES, ROELANTS ed altri). Ma il fatto si è che tutte le anomalie di sensibilità e di sensi non se ne avvantaggiano, nè quando sono d'origine periferica, nè quando d'origine cerebrale, fuorchè là dove si tratta di esaurimento semplice dell'organismo per onanismo, clorosi, emorragie, ecc., e quindi più di torpore da denutrizione de' nervi, che da una più grave alterazione di struttura dei medesimi.

i. Nelle *neuropatie* attribuite al *simpatico*, al *vago* (sul quale la noce vomica doveva agire, secondo MAGENDIE e MARSHAL-HALL, in un modo del tutto particolare), ed al *midollo oblungato*, quindi nel *cardiopalmo nervoso*, nella *pertosse* e nelle varie forme di *asma*, e sopratutto nel così detto *asma da fieno* (asma estivo) e nella *febbre da fieno* (GREAM), contro le quali malattie la stricnina è completamente impotente, se talvolta non riesce nociva per altre cagioni. Che cosa poi dobbiamo dire delle raccomandazioni fatte della stricnina nell'*enfisema polmonare*, che HOMOLLE ed altri volevano aver visto guarire o molto migliorare con essa, quasi riuscisse a contrarre maggiormente di nuovo le dilatate vescichette polmonari, che avevano perduto la loro elasticità e la contrattilità delle fibre contrattili in esse scoperte? Evidentemente si trattava di semplice ritenzione meccanica di troppa aria per stenosi dei bronchi capillari, colla consecutiva dilatazione inspiratoria permanente del polmone, prodottasi in seguito ad un catarro riesacerbato, la quale si riduce spontaneamente dopo guarito il catarro, e la quale si era presa erroneamente per enfisema sostantivo vero, contro il quale per l'*atrofia compiuta* delle pareti delle vescichette e la perdita dei capillari non può giovare nessuna cura del mondo!

h. In varie *psicopatie*, specialmente nelle *melanconie* ed *abulie* (MÜLLER), dove, però, non giova a nulla, o giova soltanto favorendo la digestione.

l. Nelle così dette *paralisi riflesse*, dove BROWN-SÉQUARD la raccomanda caldamente; ma noi dubitiamo sempre ancora della esistenza di queste paralisi.

3.º Nella *febbre intermittente* (GRIESSELICH), contro la quale la stricnina non giova, però, più di ogni altro rimedio amaro, sopprimendo, cioè, qualche volta i parossismi febbrili, ma certamente non combattendo la influenza lenta della infezione da malaria. HASSINGER dà la chinina avanti e la stricnina dopo l'accesso febbrile.

4.º Nel *diabete mellito*, contro il quale fu ordinata la stricnina da coloro che, poggiandosi sugli sperimenti anteriori di BERNARD e di SCHIFF (puntura del pavimento del quarto ventricolo o lesione del midollo), ritennero tutto il diabete mellito (e non solo la melituria transitoria) per una malattia nervosa, sia del pneumogastrico, o sia del gran simpatico. Dopo che già l'americano FRICK aveva dimostrata la inutilità completa della stricnina contro il diabete, fra i nostri specialmente M. SEMMOLA

ed E. De Renzi vollero averne ottenuto qualche vantaggio in questa malattia, ma la sperienza generale non è stata loro favorevole, e se talvolta può sembrare che la stricnina giovi alquanto, certamente non si è con essa guarito nessun diabetico (1). Bisogna, inoltre, distinguere la semplice melituria neurogena che per sè è transitoria, dal *diabete* mellito costituzionale e chilogeno.

Controindicato è l'uso interno della stricnina negli individui molto sensibili, specialmente nel pronunciato *eretismo nervoso*, dove si possono avere facilmente convulsioni stricniche, come pure nell'*isterismo*, nell'*epilessia* e nel *tetano*, benchè da alcuni si fosse perfino raccomandata contro queste malattie (vedi sopra); nei casi di considerevole *stitichezza*, quando non cede alle prime dosi di stricnina, perchè in questi è possibile l'accumulo di dosi indigeste nell'intestino che poi in una volta assorbendosi possono minacciare la vita per avvelenamento acuto; nelle *malattie cardiache*, specialmente valvolari, negli *aneurismi*, non che nelle *malattie polmonari*, perchè la stricnina riesce tanto più pericolosa, quanto è meno facile l'ossidazione del sangue; nelle *malattie cerebrali*, sopratutto nell'emorragia cerebrale, dove la stricnina potrebbe nuocere accrescendo la stasi sanguigna nel cranio, ecc. W. Hunter comunicò un caso di ateromasia dell'aorta con alterazione delle valvole semilunari, dove un centigrammo solo di stricnina condusse a morte entro cinque minuti, come egli crede per avvelenamento intensissimo, ma come sarebbe pure possibile, per emorragia cerebrale, forse anche capillare soltanto.

Esternamente la stricnina si è usata, od almeno proposta:

1.° Come pronto *antidoto dell'avvelenamento curarico*, per injezione ipodermica (Harley, Virchow, Vella, Ercolani); non giova nulla a proposito, come già dicemmo a pag. 181 di questo volume.

2.° Nelle *paralisi motorie* endermaticamente e per injezioni ipodermiche; avrebbe giovato in ispecie in un caso di paralisi delle corde vocali (Waldenburg).

3.° Nel *prolasso del retto*, endermaticamente nella vicinanza dell'ano (Duchaussoy, Foucher, Büdner).

4.° Nell'*amaurosi* da compressione dell' ottico, dove Walson, Liston e Miquel ebbero vantaggio dall'applicazione endermatica sulla tempia

(1) *Io* che ho ormai molti casi di diabete *guariti completamente* con il mio metodo curativo (cibazione *assoluta* di albuminati e grassi), non raccomanderò certamente che si facciano ulteriori tentativi colla inutile stricnina, tanto più che la ipotesi di *aumentata produzione* di zucchero per l'influenza nervosa è stata da me confutata collo sperimento. Vedi la mia Patologia e Terapia speciale del ricambio materiale, presso Dr. Francesco Vallardi a Milano, Vol. I. — Avverto ancora che per sopprimere semplicemente il zucchero nelle orine de' diabetici, basta la assoluta (*rigorosissimamente assoluta*) cibazione albuminosa e grassa: per cui adottando nel contempo questa, la stricnina *può sembrare* utile, mentre il merito spetta al *non mangiare altro* che albuminati e grassi. Lo stesso acido lattico che io raccomando, è sovente utile per altre ragioni, ma non come rimedio *diretto* del diabete mellito. C.

vicina all'occhio ammalato; il vantaggio fu annunciato dalla visione di scintille rosse, mancanti le quali la prognosi fu sempre infelice.

5.° Nel *cholera* con forti spasmi ed abbondantissima diarrea sierosa pure endermaticamente (Oesterlen).

6.° Nella *paralisi del detrusore della vescica* (dilatazione e ritenzione) o dello *sfintere vescicale* (incontinenza), per injezione nella vescica (Lecluyes, Tanel).

7.° Nella *sordità nervosa* per injezione nell'orecchio (Marc d'Espine).

La *brucina* si usa nelle stesse malattie nervose in cui si dà la stricnina; Lepelletier la vanta in ispecie nelle *emiplegie* da antiche emorragie cerebrali, nelle *paraplegie* da iperemia delle meningi spinali, nelle *paralisi parziali per frattura di ossa*, nelle *paralisi saturnine* e nell'*impotenza:* giova a nulla, o se giova, agisce nel senso della stricnina.

Dose ed Amministrazione. — La *noce vomica* si dava in polvere alla dose di 5-20 centigr. per volta, fino a 50-80 centigrammi al giorno, ma con poca convenienza; ora si preferiscono i preparati della medesima, in ispecie l'estratto e la tintura (vedi il § seguente). — La *stricnina pura* si dà internamente a 2-10 milligrm. per volta, una o due volte al giorno ed i sali stricnici in dosi minori a 1-3-5 millig. per volta, e fino a 1-2 centigrm. al giorno, in pillole, o meno bene in polvere od in soluzione alcoolica. La *brucina* ed i suoi sali si dànno a $^1/_2$-5-10 centigrm. al giorno, quando si è sicuri che non contengono commista della stricnina.

Per l'*applicazione endermatica* si usano i sali stricnici alla dose di $^1/_2$-5 centigrm. per volta, e per le *injezioni sottocutanee* a 1-3 milligrm. per volta, secondo Nothnagel anche a 3-6 milligrm. Per *unzioni* si prescrivono 1-5 centigrm. di nitrato di stricnina, sopra 1 grm. di sugna, e notisi bene che non si hanno mai da prescrivere quantità grandi di quell'unguento, per non dar occasione ad abusi criminosi della pomata; anzi, considerando che la pomata di stricnina non giova nulla, sarebbe ottimo *proibirne* del tutto la prescrizione e la dispensazione nelle farmacie per ragioni di medicina forense.

§ 710. — **Parte farmaceutica.**

La noce vomica è il seme della *Strychnos nux vomica* (*Apocyneæ, Strychneæ*), albero crescente nelle Indie orientali, specialmente a Ceylon (1).

È di forma piatta, circolare, simile ad un bottone, in mezzo concavo, al margine ingrossato, del diametro di 1-2 centim., grosso 3-5 millim.; le superfici sono vellutate per peli piccolissimi finissimi, grigiastro-bru-

(1) Abbiamo trattato in altro luogo un altro veleno proveniente da specie appartenenti alle *Strychneæ* ed *Apocyneæ*, e di azione paralizzante, opposta alla noce vomica tetanizzante. Era il *curare*, che si ritiene proveniente dalla Strychnos toxifera (*Apocyneæ Strychneæ*) e dal Lasiostoma curare (*Apocyneæ Lyaneæ*) e qui ricordiamo soltanto un'altra volta, che se le stricnacee dell'antico mondo contengono stricnina e brucina, molte se non tutte quelle del nuovo mondo contengono curarina. C.

nognoli o nerastri, di splendore serico, fissati su una membranella sottilissima. L'epidermide è grigio-giallo-brunognola, il nocciolo duro, come corneo, tenace, bianco-giallo o bruno, fino a nerastro, semitrasparente, internamente cavo, di sapore amarissimo, di odore debole balsamico. Polverizzato, si accende sul carbone, sviluppando un fumo acre, si annera per acido solforico e diventa di color arancio per acido nitrico.

La noce vomica *contiene*, secondo PELLETIER e CAVENTOU, la stricnina (0,4-0,5 %), la brucina (0,12-0,5 %), l'acido igasurico, un pigmento giallo, molta gomma, zucchero (fino a 6 %, secondo REBLING), amido, cellulosa, un grasso butirraceo verde (4 %), cera, acido gallico. Oltreciò, vi è contenuto anche un principio odorante, che dà al distillato acquoso delle medesime un debole odore particolare. DESNOIX vi descrisse ancora un nuovo alcaloide che nominò igasurina.

La *stricnina* è un alcaloide che cristallizza in piccoli prismi quadrangolari acuminati, incolori, resistenti all'aria, di sapore amarissimo, inodoro, solubile in acqua, alcool acquoso ed olii volatili, poco solubile nell'alcool concentrato, insolubile nell'etere; al gran calore si decompone senza liquefarsi, dando vapori bruni; è di reazione alcalina, dà coll'acido cromico libero (bicromato di potassa con acido solforico) un caratteristico cambiamento di colore, che dall'azzurro passa per violetto in rosso di porpora e finalmente in rosso sporco (BRIEGER), si tinge in giallo per gas cloro, in arancio per vapori di bromo, in giallo di limone per vapori di jodo; cogli acidi dà sali, l'acido solforico lo tinge in giallo-rosso, che passa in violetto, l'acido nitrico lo scioglie a freddo senza colore, il cloruro di platino precipita la stricnina in forma di granuli giallognoli. La formola chimica è $N_2 C_{42} H_{22} O_4$. — I sali di stricnina sono cristallizzanti, solubili e vengono precipitati per acido tannico, ma non per acido gallico, non alterati per sali di ossido di ferro, e solo se sono impuri per brucina, si tingono in rosso per acido nitrico.

I principali sali stricnici d'interesse medico sono: 1. *Il nitrato neutro di stricnina* (*Strychninum nitricum*), che cristallizza in aghi aggruppati, teneri, bianchi di splendore serico, flessibili, solubili in 3 parti di acqua bollente ed in 60 di acqua fredda, solubile anche nell'alcool allungato, difficilmente nel concentrato; è il sale che più si usa in medicina; 2. *l'idroclorato di stricnina* (*Strychninum hydrochloratum s. muriaticum*), che cristallizza in aghi quadrangolari, sfarinanti all'aria, e si scioglie ancor più facilmente nell'acqua, onde sarebbe preferibile per l'uso medico al primo; 3. il *solfato di stricnina* (*Strychninum sulphuricum*), cristallizzante in piccoli cubi che si sciolgono in 10 parti di acqua fredda e perciò preferibili in ispecie per le injezioni sottocutanee; 4. l'*acetato di stricnina* (*Strychninum aceticum*), meno costante e perciò non da raccomandarsi, perchè guadagnando in peso colla perdita dell'acido acetico, può avvelenare nelle dosi medicamentose; 5. il *joduro doppio di stricnina (Joduretum Strychnini hydro-jodici)*, che si ottiene mescolando una soluzione di joduro di potassio jodurato con una soluzione di un sale stricnico, e che si presenta in forma di cristalli aghiformi rossi di rubino, semi-trasparenti, solubili in alcool ed etere, insolubili in acqua

anche se acidulata. Agisce come la stricnina, ma è meno velenoso, e la sua azione si dice più durevole (BOUCHARDAT); si darebbe ad 1 centigrm. per dose, in pillole, cominciando con una pillola al giorno; 6. il *nitrato di stricnina metilica* (*Strychninum methylicum nitricum*), cristallizzante in masse laniformi finissime, di molto splendore, di sapore amaro, ma assai meno del nitrato di stricnina, solubile in acqua; colla formola chimica $C_{42}N_2H_{21}$ $(C_2H_3)O_4,HO,NO_5$ (STAHLSCHMIDT); preso internamente, è innocuo fino alla dose di 30 centigrm. per cani, e quindi sembra privo di proprietà velenose almeno per lo stomaco: ma *injettato sotto la pelle paralizza il moto volontario, abolisce la sensibilità, spegne l'attività riflessa, sospende anche la respirazione, lasciando durare l'attività del cuore* ed il moto peristaltico dell'intestino, per cui avvicinandosi grossolanamente al curare, si differenzia nettamente dall'azione della stricnina, solo che talvolta più tardi avvengono fenomeni stricnici, forse per alterazione del preparato nel sangue (SCHROFF).

La *brucina* o *caniramina* (*Brucium*) è un alcaloide che si presenta in forma di piccoli prismi quadrangolari, trasparenti, incolori, o di laminette di splendore madreperlaceo, inodori, di sapore amarissimo, solubili in acqua ed alcool, non in etere nè negli olii eterei; si fonde a 100^0 e si decompone, è di reazione alcalina, si tinge per gas cloro in giallo-rossigno, per vapori di bromo in rosso di mattone, per vapori di jodo in bruno-giallo, per acido nitrico in rosso intenso, per acido solforico in rosso-roseo che passa in verde-giallo; il cloruro di platino dà colla brucina un precipitato leggero, giallognolo, di splendore madreperlaceo. La formola chimica è $N_2\ C_{46}\ H_{26}\ O_8$. Alcuni considerano la brucina non come un alcaloide essenziale differente dalla stricnina, ma come un grado diverso di ossidazione della medesima, e credono che nell'organismo la brucina si possa sviluppare dalla stricnina per ossidazione maggiore.

I sali di brucina precipitano coll'acido tannico. Il più usato è l'*idroclorato di brucina* (*Brucinum hydrochloratum*) che cristallizza in prismi quadrangolari resistenti all'aria, solubili in acqua; si dà internamente in polvere e pillole, meno bene sciolto in acque aromatiche, due volte al dì cominciando da $^1/_2$ centigrm. per volta, e salendo cautamente a 2-5 e, secondo WERBER, perfino a 10 centigrm. per volta.

La stricnina o brucina *si preparano* insieme, secondo WITTSTOCK, facendo bollire le noci vomiche sminuzzate con spirito di vino di 0,94, conservando il liquido, asciugando il residuo solido e polverizzandolo, estraendo la polvere due-tre volte con altro spirito di vino, unendo poi i due estratti spiritosi e levandone mediante distillazione l'alcool. Il liquido che residua dalla distillazione, si precipita completamente con acetato di piombo, onde levarne ogni acido vegetale, grasso e pigmento; il precipitato viene lavato con diligenza ed il filtrato tutto quanto condensato per evaporazione, così che per 128 parti di noci vomiche si residuano 56-60 parti di liquido, alle quali si aggiungono 2 parti di magnesia calcinata, e si lasciano riposare per più giorni per ottenere la separazione completa della brucina. Il precipitato viene spremuto e più volte mescolato con acqua e di nuovo spremuto, poi asciugato, polverizzato,

bollito con alcool del peso specifico di 0,835 e dall'estratto si leva l'alcool per distillazione, col che si ottiene della stricnina impura per brucina in forma di massa cristallina, mentre la maggior parte della brucina resta nella liscivia madre. I cristalli e la liscivia madre si sciolgono ora in acido nitrico molto allungato, ed evitando rigorosamente ogni eccesso di acido; la soluzione si evapora a mite calore e con ciò il sale stricnico è il primo a cristallizzare in piccoli cristalli bianchi plumacei, che vengono separati dalla liscivia madre. Finalmente, cristallizza anche il sale di brucina, oppure si presenta, indurando ed asciugandosi tutta la massa, in forma di una materia amorfa, gommisimile, la quale di nuovo trattata con magnesia calcinata, si purifica da dare il nitrato di brucina pura. Precipitando la soluzione di nitrato di stricnina o quella di nitrato di brucina con un alcali, si ottiene la stricnina pura o la brucina pura (Clarus).

L'*acido igasurico* (*Acidum igasuricum*) che per la anologia, quasi identità, tra gli igasurati di magnesia e di ossido di zinco ed i lattati di magnesia e zinco, era ritenuto da Corriol ed altri chimici addirittura per *acido lattico*, si trova nelle noci vomiche fino a 2-3 $^0/_0$, cristallizza in piccoli cristalli duri, ha un sapore acido molto astringente ed è solubile in acqua e alcool.

L'*igasurina* di Desnoix doveva cristallizzare in prismi incolori di splendore di seta, aggruppati in forma di piuma, amari, e distinguersi dalla brucina e stricnina solo per la sua differente solubilità; sarebbe molto solubile in alcool, cloroformio ed olii eterei; quanto all'acqua, solo la bollente la scioglierebbe nella proporzione di 100: 1, e raffreddandosi essa, l'igasurina se ne separerebbe in forma di cristalli fino alla metà; anche l'etere e gli olii grassi ne scioglierebbero una piccola quantità alla temperatura di 20°. L'igasurina, la cui formola chimica non sarebbe ancor nota, darebbe sali cristallizzanti e solubili coll'acido solforico, acido nitrico, acido cloridrico, ecc. — L'igasurina fu da Desnoix ottenuta dalla liscivia madre, dopo che se n'era precipitata tutta la stricnina e brucina alla temperatura dell'ebollizione e mediante della calce; il solo riposo per più giorni di questa liscivia concentrata diede luogo alla separazione spontanea dei cristalli di igasurina, che poi si purificarono mercè acido cloridrico, carbone animale, ammoniaca e ripetuta cristallizzazione da soluzioni alcooliche. — Altri chimici finora non confermarono l'esistenza di questo nuovo alcaloide di Desnoix, e taluni dubitano perfino che si fosse preso uno sbaglio coll'acido igasurico. Noi riteniamo per molto più probabile, che l'igasurina rappresenti un grado di ossidazione diverso dalla stricnina e brucina, e che in essenza non sia che una trasformazione (forse artificiale) di questi alcaloidi.

La *farmacia* possiede i seguenti *preparati di noce vomica:*

1.° *Estratto acquoso di noce vomica* (*Extractum Nucis vomicæ aquosum*). Si ottiene digerendo 1 parte di noce vomica con 4 parti di acqua bollente per ventiquattro ore, levando e conservando il liquido e spremendo poi le noci vomiche, e trattandole un'altra volta per ventiquattr'ore con

3 parti d'acqua bollente; i due liquidi si uniscono e si evaporano fino all'asciuttezza. È una polvere giallo-bruna, incompletamente solubile nell'acqua con colore verdognolo, e si dà internamente in polvere e pillole nelle malattie degli organi digerenti a 2-20 centigrm. per dose, e fino a 20-50 centigrm. al giorno, oppure meno bene in soluzione a 10-30 centigrammi sopra 150 grm. di acqua; esternamente per clistere a 5-20 centigrammi in una volta. TOMMASI lo usava volontieri in pillole assieme ad altre sostanze eccoprotiche contro la coprostasi abituale.

2.° *Estratto di noce vomica spiritoso* (*Extractum Nucis vomicae spirituosum*). Si ottiene digerendo per quarantotto ore 2 parti di noce vomica con 4 parti di alcool, separando questo primo estratto, spremendo e digerendo un'altra volta le noci vomiche residuate con 3 parti di alcool, mescolando i due liquidi, filtrandoli ed evaporandoli alla asciuttezza od alla consistenza pillolare; è una polvere bruna, incompletamente solubile in acqua, di sapore amarissimo, e si dà internamente in polvere e pillole a 1-5 centigrm. per dose e fino a 10-20 centigrm. al giorno, o meno bene in soluzione, a 2-5 centigrm. sopra 150 grm. di acqua; esternamente si usa per unzioni a $^1/_2$-1 grm. sopra 20 grm. di sugna, od a 20-50 centigrm. sopra 50 grm. di alcool, ma senza giovamento ad epidermide intatta, meglio per via endermatica a 2-5 centigrm. sulla piaga del vescicante.

3.° *Tintura di noce vomica* (*Tinctura seminum strychni*). Si ottiene digerendo 1 parte di noce vomica con 6 parti di alcool; è gialla, amarissima, e si dà a 5-15 gocce per volta, e fino a 20-40 per giorno. TOMMASI l'usava volontieri nel seguente « *elisir stomachico* »:

P. Tintura di Cascarilla
Tra. di Colombo — *ana grm. quindici*
Tra. di Noce vomica — *grm. dieci*
Dà in boccetta. S. 15-20 gocce per volta, due-tre volte al dì.

4.° *Tintura di noce vomica eterea* (*Tinctura Nucis vomicae œtherea*). Si ottiene digerendo 1 parte di noce vomica con 8 parti di spirito etereo, e si dà a 5-15 gocce per volta.

5.° *Acqua di noce vomica di Rademacher* (*Aqua Nucis vomicæ s. Aqua Strychni Rademacheri*). Si prepara macerando per ventiquattr'ore 32 parti di noce vomica con 3 parti di alcool e 54 parti di acqua e distillandone 48 parti; è quasi priva di sapore, ma ha un odore particolare; *non* contiene stricnina, ma bensì il principio odorante della noce vomica. Si somministrava da RADEMACHER in alcune malattie epatiche (« itterizia », « febbre biliosa » ecc.), e si dava a 15-30 gocce, ma ora è fuori d'uso, come inutile.

2. *Cocculi d'India. Frutti di cocculo. Grani di cocculo Coccole di Levante.*

Fructus Cocculi. Cocculi indici.

§ 711. — Parte fisiologica e clinica.

I cocculi agiscono principalmente per la *picrotoxina* che contengono, e che è il principale dei *veleni spasmopoetici del cervello.* I momenti principali della loro azione sono: 1.° la *esagerazione della motilità riflessa,* onde risultano degli accessi di *convulsioni generali cloniche e poi tetaniche,* molto simili a quelle prodotte dalla noce vomica e dalla stricnina; 2.° la loro contemporanea *influenza inebbriante sul cervello* con consecutivo stupore, sonnolenza, sonno, sopore (Vossler); 3.° la loro *influenza paralizzante sul cuore,* le cui contrazioni ne vengono notevolmente ritardate e perfino arrestate (Falk, Röber); e 4.° la *irritazione locale della mucosa digerente* e delle *glandole salivari,* che conduce a salivazione (Falk), nausea, vomito e perfino a vera gastrite tossica. Hanno, del resto, anche 5.° un'azione *antifermentativa,* per la quale possono in piccola dose riuscir utili nelle indigestioni da *fermentazione anormale, in ispecie acida,* degli ingesti, onde si usano anche per sofisticazione come aggiunta amaricante alla birra, invece del luppolo, allo scopo di impedirne la fermentazione acetica.

La principale differenza nell'azione della picrotoxina e della stricnina, consiste, secondo il qui detto, nella sua *influenza contemporanea sul midollo spinale e sul cervello,* come pure nella minore intensità d'azione; in nessun modo ne soffre il *solo* midollo spinale come Mayer supponeva. Questo è dimostrato dall'*eccitamento dei centri spasmopoetici del cervello e del midollo oblungato,* per cui produce alternanti convulsioni toniche e cloniche (movimenti nuotatorii, rotatorii, giranti, indietreggianti, ecc.), e contemporaneamente per l'influenza sui centri psicomotorii, coma (Husemann). Inoltre, Glover crede, dietro sperimenti sugli animali, che vengano colpiti in ispecie anche i *corpi quadrigemini* ed il *cervelletto,* perchè dopo le dosi minori si osservano opistotono, movimenti indietreggianti (come il camminare indietro) ed altri simili a quelli, che si ottengono dopo estirpate quelle parti del cervello d'un animale, e si può aggiungere, che l'influenza sul cuore fa supporre anche un'azione distinta sul *midollo oblungato.* E, difatti, le sperienze di Röber diedero per risultato, che la picrotoxina stimola gli elementi ganglionari, e specialmente il midollo oblungato, sopratutto i centri della motilità, il centro dei vaghi ed il centro frenatore di Setschenow. Perciò viene anche rallentata l'azione del cuore, come per irritazione del centro vasomotorio viene aumentata la pressione sanguigna, e per eccitamento del centro respiratorio viene perturbata la respirazione.

La morte avviene in ispecie per la paralisi progressiva del cuore; essa è segnalata dai crescenti *impedimenti respiratorii* e dalla sempre

maggiore debolezza generale: sovente avviene durante un parossismo tetanico, che coglie l'individuo in quelle condizioni, ed è preceduta da dilatazione ed immobilità delle pupille.

Non si conoscono antidoti; l'acido acetico migliora alquanto lo stato dell'avvelenato.

In *terapia* i cocculi e la picrotoxina ora non si usano quasi più; prima erano raccomandati *internamente* invece della noce vomica e stricnina da TSCHUDI, contro le *paralisi* provenienti da *lesioni del midollo spinale*, specialmente contro le *paralisi degli sfinteri della vescica* e del *retto*, come pure contro le paralisi del *facciale* e di *altri nervi cerebrali* (HUSEMANN), non che contro i *sudori paralitici dei tisici* (MURELL, SENATOR, il quale ultimo apprezza in proposito la picrotoxina come l'atropina e come l'agaricina); ed erano impiegati e vantati anche contro la *corea*, la *epilessia* ed altre neuropatie, di carattere ipercinetico, contro cui si volle usare da altri la stricnina, ma le quali per l'azione eccitante della picrotoxina non possono averne che danno.

Esternamente si vantarono la picrotoxina ed i cocculi contro gli *eczemi della testa*, l'*impetigine*, la *tigna favosa* e specialmente contro i *pidocchi della testa*, ma si abbandonarono di nuovo, perchè sembrava che venisse assorbito quest'alcaloide dalla pelle e potesse produrre convulsioni epilettiformi per avvelenamento.

I cocculi si usano anche per la pesca e per l'uccellazione, come pure per sofisticare la birra, specialmente quella Porter inglese e certe danesi, che ne acquistano insalubrità e possono riuscire perfino velenose ad individui molto sensibili. Gettando de' cocculi nelle acque ricche di pesci, questi vengono morti o tramortiti a galla e si possono facilmente prendere, ma anch'essi possono riuscire pericolosi alla salute — e lo stesso vale degli uccelli che ne hanno mangiato.

DOSE. — I *cocculi* si dànno internamente a 5-20 centigrm. in polvere e pillole, esternamente in decozione a $^1/_2$-2 grm. sopra 200 grm. di colatura, od in unguenti a 1-3 grm. sopra 20 grm. di sugna. — La *picrotoxina* si dà internamente a 1-2-5 milligrm. in polvere o pillole, ed esternamente a 10-30 centigrm. sopra 20 grm. di sugna.

§ 712. — **Parte farmaceutica.**

I cocculi provengono dall'*Anamirta Cocculus Wright et Arnott s. Menispermum Cocculus L. s. Cocculus tuberosus De Cand. (Menispermeæ)*, arbusto del Malabar e delle Indie orientali, e sono frutti globosi-reniformi, del volume di circa un pisello, grigio-bruni o nerognoli esternamente, come polverosi, rugosi e ruvidi per la polpa disseccata, ombelicati, peduncolati, o segnati di cicatrice nel luogo del mancante picciuolo, forniti di un nocciolo drupaceo bruno-pallido o bianco-giallognolo, fragile, di scorza sottile, cui aderisce strettamente e fortemente la polpa essiccata e che contiene il seme giallastro, oleoso, semilunare, di sapore amarissimo e nauseante.

I *semi* soltanto contengono, secondo PELLETIER e COUERBE, la picrotoxina (acido picrotossico), e, oltreciò, della resina, una materia grassa acida, una materia grassa cerea, un principio odorante, un principio mucilaginoso, amido, gomma, fibra legnosa, acido malico, nitrato di potassa, cloruro di potassio, carbonato di potassa, carbonato di calce, ferro, manganese; gli *invogli*, invece, contengono menispermina e paramenispermina (due alcaloidi), una materia gialla particolare (pure alcaloide), acido ipopicrotossico (acido cocculinico di BÖDECKER), cera, materia grassa, materia resinosa, clorofillo, amido, gomma, nitrato di potassa, solfato di potassa, cloruro di potassio, carbonato di potassa, carbonato di calce, ferro, manganese e rame (PELLETTIER e COUERBE).

La *picrotoxina* (*Picrotoxinum*) si ottiene mediante estrazione con alcool, distillazione di questo e ripetuta cristallizzazione; essa si presenta in forma di laminette cristalline trasparenti, inodore, di sapore amarissimo, solubilissime in alcool, etere e soluzioni alcaline, poco nell'acqua; la sua formola è $C_{10} H_6 O_4$ (LÖWIG). — Si crede che la picrotoxina si trovi assieme alla curarina anche nel *ticunas*, specie di urari velenosissima, nella cui composizione entrerebbe, oltre la *Strychnos toxifera Schomb.* ed il *Lasiostoma Curare Humb. et Bonpl.*, anche il *Cocculus Amazonum Mart.*

La *picrotoxina del commercio* sarebbe, secondo V. BARTH e KRETSCHY, un mescuglio variabile di *picrotoxina* e *picrotina*, la quale ultima non è velenosa, secondo v. FLEISCH e KOBERT. Invece, E. SCHMIDT e LÖWENHARDT ritengono la picrotoxina per una combinazione leggera e poco stabile della *picrotoxinina* (che poi sarebbe la pura picrotoxina) colla picrotina.

La *menispermina* (*Menisperminum*) sarebbe, secondo SCHROFF, del tutto innocua, almeno fino a 30 centigrm.; il suo sapore è leggermente amaro.

3. *Fava di Sant' Ignazio o Fava d'India.*

Fabæ Sancti Ignatii s. Favæ indicæ s. Favæ febrifugæ.

§ 713.

Le proprietà fisiologiche e terapeutiche sono qualitativamente identiche a quelle della noce vomica, ma quantitativamente ancora superiori a loro, perchè tre volte (?) più ricca la fava di S. Ignazio di stricnina, onde si deve ordinare anche in dose minore. EISENMANN vantò in ispecie una combinazione di fava di S. Ignazio con rabarbaro, eleosaccaro di menta piperita e lattato di ferro come utilissima contro la *clorosi* e *debolezza generale*, e noi concediamo che sarebbe utile davvero ne' casi di contemporaneo torpore gastro-enterico e di facile fermentazione degli ingesti da insufficiente secrezione di succhi digerenti, solo che bisognerebbe somministrare separatamente il ferro.

DOSE. — 2-5 centigrm. per volta, 10-30 al giorno, in polvere o pillole.

È il seme della *Strychnos Sancti Ignatii s. Ignatia amara* (*Apocyneæ, Strychneæ*, che cresce sulle Isole Filippine. È della grandezza di un'uliva, rotondo-convessa da un lato, angolosa con 3-4 facce dall'altro, colla cicatrice ombelicale in una delle estremità; internamente di sostanza cornea, bruna, dura, semi-trasparente, esternamente alla superficie opaca, ricoperta come di una efflorescenza grigiastra, inodora, di sapore amarissimo. — Conterrebbe la *tripla quantità di stricnina*, ma molto meno brucina che la noce vomica.

La *farmacia* ne prepara le *gocce amare di Beaumé* (*Guttæ amaræ Beaumei*), mescolando fava di S. Ignazio (100 parti), tintura d'assenzio (200 parti), carbonato di potassa liquido (3 parti) e fuliggine pura (1 parte), trattando queste sostanze per 16 giorni a mite temperatura, e poi spremendo e filtrando. Se ne dànno 1-6 gocce in acqua nelle dispepsie, gastralgie, nei catarri gastro-enterici cronici, nelle fermentazioni, nelle coliche flatulente.

4. *Corteccia di Stricno o Corteccia d'Angostura falsa.*

Cortex Strychni Nucis vomicæ s. Cortex Angosturae spurius s. falsus.

§ 714.

È la corteccia dell'albero che fornisce la noce vomica, e per il suo contenuto di stricnina e brucina agisce come la noce vomica. Si usava perciò altre volte anche come questa, e si dava a 10-30 centigrammi in polvere. Ha dato assai spesso origine a scambio colla corteccia di angostura vera, ed è diventata con ciò abbastanza spesso causa di gravi e letali avvelenamenti, onde è necessario conoscerla bene.

La corteccia di stricno o corteccia di angostura spuria proviene dalla *Strychnos Nux vomica*, secondo Batka e Christison, cioè, dunque, da quel medesimo albero che dà la noce vomica. Si presenta in pezzi piani od avvoltolati, dello spessore di 2-4 mm., è caratterizzata dalle protuberanze verrucose, bianco-grige, che resistono allo sfregamento, dalle macchie villose di color di ruggine sulla superficie esterna e dal colore oscuro della superficie interna; è dura, difficilmente frangibile, di frattura resinosa inodora, di sapore amaro disaggradevole, contiene specialmente brucina unita ad acido gallico (gallato di brucina), materia grassa, gomma, pigmento giallo, tracce di zucchero, e fibra legnosa (Pelletier e Caventou). Si trova dal 1806 nel commercio sovente *commista* con quella di angostura vera proveniente dalla *Galipea officinalis* di cui già parlammo al §. 389. — I caratteri per cui si distinguono le due angosture, sono stati già riportati da noi alla pag. 147 del vol. II di quest'opera.

§ 715. — **Altri tetanici.**

Di azione simile alla noce vomica, perchè pure contenenti stricnina e brucina, sono ancora le seguenti droghe:

5. *Legno colubrino* e *Radice colubrina* (*Lignum colubrinum et Radix colubrina*). Si vantava altre volte come molto efficace contro il *morso della vipera* e d'altri serpenti velenosi. Ultimamente Berdenis van Berlekom raccomandò questa droga come molto utile contro le *febbri da malaria*, contro le quali, però, non giova a nulla al pari della stricnina (Vedi pag. 492 di questo volume).

Dose. — Si darebbero 2-3-5 grm., in decozione sopra 150-200 grm. di colatura (Berlekom), ma si deve raccomandare grande cautela per il pericolo di effetti stricnici.

Proviene dalla radice legnosa di *Strychnos colubrina* e di *Str. ligustrina* (*Apocyneæ, Strychneæ*), e contiene pure stricnina come principio efficace, ma in quantità minore che la noce vomica (Pelletier e Caventou). Il legno colubrino del commercio suole essere giallo-brunognolo, molto poroso, colla corteccia grossa, mentre la specie raccomandata da Berlekom era grigio-giallognola, molto dura e solida e di corteccia sottile marmorata.

6. *Corteccia di Tieutè* o *Tjettek* (*Cortex Strychni tieutè*). Se ne prepara un estratto velenoso per il suo contenuto di stricnina e brucina, l'*upas radja* o l'*upas tieutè*, che si impiega dai selvaggi come uno dei più terribili veleni da freccia, e non è da scambiarsi coll'upas antiar che agisce in modo quasi opposto (Vedi la pag. 387 di questo volume).

Proviene dalla *Strychnos tieutè Lesch.* (*Apocyneæ*, *Strychneæ*), pianta che cresce nelle Indie orientali. L'*upas radja* si prepara per estrazione mediante l'ebollizione della radice tagliata in fette ed evaporazione all'asciuttezza, onde si guadagna una sostanza polverizzabile bruno-nera, amara, solubile in alcool.

7.° *Corteccia di Stricno Gauteriana* (*Cortex Strychni Gautherianæ*). Contiene appena tracce di stricnina, ma, invece, *molta brucina* (fino a 2,7 $^0/_0$, secondo Lesserteur), e serve agli indigeni come rimedio contro il *morso dei cani arrabbiati* e dei *serpenti velenosi*, non che contro le diverse *malattie cutanee*.

Proviene dalla *Strychnos Gautheriana Pierre* (*Apocineæ Strychneæ*), che cresce nelle montagne dell'Anam settentrionale.

8.° *Hoàng-nàn* (*Hoàng-nàn*). Si adopra nel Tonchino come rimedio popolare contro la rabbia, ed eserciterebbe un'influenza *tonicizzante sul sistema nervoso*, in ispecie sul *midollo spinale*, oltre di possedere un'azione *parassiticida*. Il suo vero modo d'agire si comprende, del resto, se si considera, che contiene non poca *brucina*.

Larès-Baralt trovò utile il hoàng-nàn contro la *lebbra*, Geneuil contro l'*eczema cronico scrotale*, e Barthèlemy contro varie forme di *paralisi spinale*, in ispecie contro la *paralisi infantile*. Quanto alle raccomandazioni del rimedio contro la *rabbia*, sia a scopo preventivo, sia a scopo curativo nella lissa sviluppata, è facile a comprendersi, che non c'è da prestare fiducia.

Il hoàng-nàn viene dal Tonchino, è di sapore amarissimo, e contiene, secondo le analisi di Wurtz, di Hardy e Gallois e di Galippe, brucina e stricnina, e Castaing riuscì a valutare la brucina contenuta nel medesimo di 2,70 %, mentre della stricnina non vi constatò che tracce

È da notarsi qui ancora la *corteccia di radice di Icaja*, ossia il *M' Bundu* (*Cortex radicis Icajœ*), che contiene un alcaloide detto *icajina* o *akazgina* (*Icajinum s. Akazginum*), il quale, secondo Heckel e Schlagdenhauffen, sarebbe *identico alla stricnina*, ma non contiene brucina. Viene dagli indigeni adoprato per i così detti giudizii di Dio, e proviene da un arbusto alto due-tre metri, crescente nel Gabon ed appartenente probabilmente anche alle *Apocyneœ* o *Loganiaceœ;* la corteccia della radice è molto sottile ed ha un colore rosso.

Fine del III volume.

INDICE DELLE MATERIE DEL VOLUME III

Pag.

Sottofamiglia II. — *Mio-cardiocinetici.*

Sottofamiglia III. — *Neuro-mio-cardiocinetici.*

Sottofamiglia IV. — *Neurocardiocinetici.*

Famiglia VII. — *Narcotici miotici.*

Ordine IV. — *Spasmopoetici.*

Famiglia I. — *Abortivi.*

Famiglia II. — *Tetanici.*